Ion Macavei George Simu



DIAGNOSTICUL CITOLOGIC ȘI HISTOLOGIC AL ADENOPATIILOR

ION MACAVEI GEORGE SIMU

DIAGNOSTICUL CITOLOGIC ȘI HISTOLOGIC AL ADENOPATIILOR

EDITURA DACIA CLUJ-NAPOCA 1977

ÎN LOC DE PREFAȚĂ

Necesitatea unei lucrări asupra diagnosticului histologic și citologic al adenopatiilor este indiscutabilă, atîta timp cît clinica singură nu poate fixa cu certitudine diagnosticul unor adenopatii. În practica personală am întîlnit multe erori diagnostice și implicit terapeutice: adenopatii latero-cervicale considerate ca fiind de natură bacilară și tratate luni de zile cu tuberculostatice și cură heliomarină, cînd de fapt o puncție ganglionară efectuată tardiv a precizat natura lor malignă; sau adenopatii banale tratate drept boli de sistem de medici neavizați.

Puncția bioptică, metodă exploratorie atît de facilă, trebuie folosită larg de clinicienii de cele mai variate specialități; la fel și biopsia ganglionară, atunci cînd nu este interpretată corect, falsifică diagnosticul și tratamentul, prejudiciind vindecarea.

Lucrarea de față, pe care cu o deosebită mulțumire sufletească o prezint medicilor interesați, are avantajul că fiind întocmită de doi specialiști eminenți în clinica bolilor maligne de sistem și în histopatologie, răspunde la toate dilemele ce se oferă clinicianului ce tratează asemenea boli.

Prin înalta lor calificare, autorii se numără printre cei mai valoroși cercetători ai Institutului Oncologic Cluj-Napoca.

Colegul Dr. I. MACAVEI, internist format la școala marelui profesor Iuliu Hatieganu, s-a devotat problemelor de hematologie clinică, domeniu în care a adus contribuții valoroase, înființînd și conducînd cu prestigiu secția de boli maligne de sistem a institutului nostru. Departe de a rămîne numai un clinician, a adîncit problemele de laborator, în special cele de citologie, atît de necesare studiului acestor hemopatii, nu numai sub aspect diagnostic, cît mai ales în ce privește alegerea și conducerea unui tratament eficace.

Ca și colaborator l-a ales pe Dr.-ul G. SIMU, excelent anatomopatolog format în școala marilor maeștrii ai anatomiei patologice clujene (ilustrată de profesorii Titu Vasiliu, Rubin Popa și Augustin Mureșan) care în prezent conduce cu prestigiu necontestat laboratorul de anatomie patologică al institutului, atît de necesar desfășurării unei activități de înaltă calificare a secțiilor clinice.

Sînt ferm convins că această monografie se va înscrie printre lucrările prestigioase ale oncologiei și hematologiei românești și va deveni un îndreptar indispensabil muncii clinice a acelor medici care au de tămăduit asemenea boli.

Prof. Dr. Doc. ION CHIRICUȚĂ

TABLA DE MATERII

ÎN LOC DE PREFAȚĂ 5
INTRODUCERE 7
METODA DE STUDIU 9
EXAMENUL CLINIC 9
EXAMENUL CITOLOGIC 9
TEHNICI UZUALE DE COLORAȚIE ÎN CITOLOGIE 12
EXAMENUL HISTOLOGIC. BIOPSIA 16
PRINCIPALELE TEHNICI DE COLORAȚIE ÎN STUDIUL HISTOLOGIC AL GANGLIONILOR LIMFATICII 18
STRUCTURA GANGLIONILOR LIMFATICI 21
ANATOMIA ȘI HISTOLOGIA 21
PROBLEME DE FIZIOLOGIE A GANGLIONILOR LIMFATICI 23
COMPORTAREA LIMFOCITELOR ÎN CURSUL REACȚIILOR IMUNE 26
CITOLOGIA 30
MODIFICĂRI PATOLOGICE ÎN GANGLION 34
CITOLOGIA ÎN LIMFADENOPATIILE INFLAMATORII 38
CITOLOGIA ÎN LIMFADENOPATIILE TUMORALE PRIMITIVE 41
GANGLIONII CU METASTAZE CANCEROASE 44
PROCESE INFLAMATORII 45
LIMFADENITE NESPECIFICE 45
LIMFADENITE VIRALE 50
Adenoviroze 50
Mononucleoza infecțioasă 50
Rubeola 52
Reticuloza benignă de inoculare 52
Limfogranulomatoza inghinală 52
LIMFADENITE BACTERIENE 53
Limfadenite în infecții cu germeni piogeni 53
Tularemia 54
Alte pasteurelloze 54
Limfadenite mezenterice 54
Bruceloza 55
Tuberculoza ganglionară 55
Sarcoidoza 58
Sifilisul 59
Lepra 59
LIMFADENITE MICOTICE 60
LIMFADENITE PARAZITARE 61
Toxoplasmoza 61
Leishmanioza 62
LIMFADENITE IMUNOALERGICE 62
Reticuloza lipomelanică Pautrier 62
Lupusul eritematos 63
Boala lui Whipple 63
Limfadenite alimentare și medicamentoase 64
TULBURĂRI DE METABOLISM 64
Boala lui Gaucher 64
Boala lui Niemann-Pick 65
Granulomul eozinofil 65
Boala lui Hand-Schüller-Christian 66
Boala lui Letterer-Siwe 66
LEUCEMII ȘI BOLI ASEMĂNĂTOARE 66
Leucemia limfatică cronică 66
Leucemia granulocitară cronică 67
Leucemia acută 67
Leucemia plasmocitară 67
Leucemia monocitară 67
Macroglobulinemia Waldenström 68
Urticaria pigmentosa 68
Reacția leucemoidă 68
PROCESE TUMORALE 72
TUMORI GANGLIONARE PRIMITIVE (LIMFOAME MALIGNE) 72
Limfomul gigantofolicular Brill-Symmers 73
Limfosarcomul 75
Reticulosarcomul 75
Limfogranulomatoza Hodgkin 78
Forme rare de limfom malign (limfomul Burkitt) 83
Limfadenopatia angioimunoblastică cu disproteinemie 84
Principii actuale de clasificare histologică a limfoamelor maligne 85
TUMORILE GANGLIONARE SECUNDARE (METASTAZE) 91
MODIFICĂRI GANGLIONARE NESPECIFICE CU VALOARE PROGNOSTICĂ ÎN CANCER 95
FORMAȚIUNI CARE SE CONFUNDĂ CU GANGLIONII LIMFATICI 96
Tiroida 96
Glandele salivare 98
Chisturile regiunii cervicale 99
Alte formațiuni benigne 100
Tumori maligne (sarcoame) 101
BIBLIOGRAFIE 104
INDEX ICONOGRAFIC: figuri și planșe 108

INTRODUCERE

Ţesutul limfatic, prin larga sa răspîndire şi prin multitudinea funcţiilor sale ocupă, în organism, un loc important, atît în procesele fiziologice, cît şi în cele patologice. Din punct de vedere clinic cea mai vizibilă şi manifestă exteriorizare a îmbolnăvirii acestui ţesut o constituie hipertrofia ganglionilor limfatici. Medicul este adesea solicitat de pacienţi de diferite vîrste care, cu o teamă mai mult sau mai puţin justificată, i se adresează pentru un consult în cazul unei adenopatii mai vechi sau mai recent apărute. De cele mai multe ori, examenul clinic trebuie completat prin examinarea citologică şi / sau histologică a limfoganglionului.

Scopul examenului citologic este realizarea unui diagnostic de primă instanţă, extemporaneu, rapid şi — în unele cazuri — definitiv, fără a mai fi nevoie să se recurgă la biopsie. El nu poate însă, în nici un caz, să înlocuiască examenul histologic, nici chiar atunci cînd imaginea microscopică indică elementele sigure, caracteristice pentru afecţiunea dată. Prin puncţie putem stabili un diagnostic cert în multe cazuri dar un studiu al arhitecturii ganglionare nu se poate face fără biopsie.

Diagnosticul naturii unei adenopatii prin puncţie se bazează pe studiul individual al celulelor şi pe ansamblul realizat de populaţia celulară. Nu vom obţine însă date despre structura ganglionului, despre stromă, vascularizaţie, anatomia foliculilor limfatici şi a sinusurilor, ceea ce constituie o necesitate, dacă nu pentru diagnostic, dar întotdeauna pentru stadializare, prognostic şi patogenie.

Rămîne totuşi, ca un fapt important, posibilitatea ca — într-un număr apreciabil de cazuri — printr-o simplă puncţie să ne putem orienta rapid, să afirmăm natura inflamatorie, să infirmăm sau să confirmăm metastaza tumorală, să diagnosticăm un chist, o supuraţie, o formaţiune glandulară (salivară, tiroidă), o hernie etc.

Examenul histologic beneficiază de un cîmp de explorare mai extins, avînd la dispoziţie o suprafaţă de secţiune vastă şi care cuprinde toate sectoarele constituente ale ganglionului limfatic, începînd de la capsulă şi pînă la hil (ţesut fibros, limfatic, sinusuri, vase etc.). Cu toate acestea însă, nici histologia nu este infailibilă; ea poate greşi, fie în interpretarea leziunilor, fie în semnificaţia diagnostică sau prognostică pe care le-o dă patologul. Concordanţa cu el însuşi a unui anatomopatolog care examinează de două ori aceleaşi preparate de patologie ganglionară, la un interval oarecare de timp, este — după Cappleson — de 75%, ceea ce dovedeşte că în stabilirea diagnosticului histologic intervine şi factorul personal subiectiv al specialistului.

Uneori, valoarea diagnostică a unui anumit ansamblu celular din punctatul ganglionar, caracterele morfologice, citochimice şi citoenzimatice ale celulelor pot să constituie criterii de diagnostic mai precise şi mai sigure decît o histologie care nu a reuşit să pună în evidenţă o leziune tipică şi a permis doar o bănuială sau, cîteodată, nici măcar atît. În astfel de împrejurări indicaţia patologului se va rezuma, de obicei, la a recomanda « supravegherea evoluţiei », ceea ce, trebuie să o recunoaştem, nu este o îndrumare prea folositoare pentru clinicianul chemat în ultimă instanţă să decidă, atît asupra diagnosticului, cît şi asupra terapiei.

Credem că situaţiile în care citologul şi histologul erau puşi în dificultate, în interpretarea unui frotiu sau a unei secţiuni dintr-un ganglion, s-au schimbat în ultimul timp datorită faptului că azi se lucrează în servicii de specialitate mai restrînsă spre care converg şi se concentrează grupuri de afecţiuni limitate la un anumit specific. Astfel, au luat fiinţă marile centre de hepatologie, gastroenterologie, pneumologie, oncologie, hematologie etc.

Clinicianul hematolog este obligat să exploreze şi să cunoască citologia aparatului hematopoetic, atît în scop diagnostic, cît şi ca un mijloc de urmărire şi apreciere a efectului tratamentului. El nu îşi poate desfăşura activitatea izolat de histolog, ci e chiar de dorit să devină un iniţiat în problemele histologiei pentru a-şi putea confrunta personal datele clinice, biologice şi pe cele citologice cu rezultatul examenului histologic. În aceeaşi

situaţie se găseşte anatomopatologul care este chemat să examineze materialul provenit dintr-un serviciu de o anumită specialitate, cum sînt cele de hematologie, oncologie, servicii tributare prin excelenţă acestor două metode de examinare: citologia şi histologia. Strînsa colaborare cu clinicianul hematolog citolog, numărul mare de cazuri examinate, repetarea examinărilor la intervale variate de timp (ganglioni nou apăruţi, recidive locoregionale, extinderi la distanţă, modificări sub efectul evoluţiei şi al tratamentului) sînt factori care fac ca — spre deosebire de alţi anatomopatologi — histologul oncohematolog să-şi formeze ochiul şi gîndirea în aşa fel, încît interpretările pe care le face să se încadreze într-o cît mai strînsă limită de siguranţă. Un alt factor care contribuie la crearea avantajelor amintite este formaţia completă pe care o primeşte un clinician şi un anatomopatolog într-un institut de cercetare complex în care se îmbină în mod armonios şi imperios necesar cunoştinţele de clinică, morfologie, biochimie, imunologie, genetică etc.

În astfel de împrejurări, colaborarea clinicianului citolog cu histologul clinician este cu siguranţă mai fructuoasă. Ea permite să se depăşească faza statică a interpretării citohistologice, ajungîndu-se la o apreciere vie, funcţională a preparatului. Se obţine în acest fel mai multă supleţe şi certitudine în interpretare.

Privit din acest punct de vedere, citologul nu este nicidecum un micromorfolog. El este un clinician competent care întruneşte în aceeaşi măsură şi calitatea de citolog. Interpretarea datelor pe care le oferă atît citologia, cît şi histologia, trebuie făcută numai în lumina faptelor clinice. Procedînd în acest fel, rezultatele vor fi cît se poate de exacte. Cele mai multe interpretări nesigure sau eronate noi le-am dat atunci cînd am examinat materialul trimis de alţi colegi, fără să cunoaştem bolnavul.

Citologia organelor limfo-hematopoetice a preocupat şi preocupă pe mulţi clinicieni hematologi şi oncologi din ţara noastră care şi-au concretizat vasta experienţă în acest domeniu în publicaţii valoroase (V. Ionescu, Micu, Răileanu, Tănăsescu).

Faţă de cele scrise şi publicate pînă acum, am considerat util să prezentăm publicului medical din ţara noastră o încercare de confruntare între citologia şi histologia ganglionului limfatic în afecţiunile primare sau secundare, benigne sau maligne. Credem că descriind, comparînd şi confruntînd datele furnizate de adenograma şi histiograma ganglionului limfatic la un acelaşi caz, arătînd concordanţa şi discordanţa lor, precum şi cauzele posibile sau probabile ale acestora, vom oferi un material de orientare util pentru toţi acei care, în clinică, se interesează de patologia ganglionară.

S-ar putea să ni se reproşeze simplitatea cuprinsului acestui volum care nu conţine decît foarte sumare date asupra citoimunologiei, citoenzimochimiei, omiţînd cu desăvîrşire problema infrastructurii celulare. Or, intenţia noastră a fost tocmai aceasta — de a pune la îndemîna practicianului un îndreptar simplu de diagnostic citologic şi histologic al adenopatiilor pe care le întîlneşte în practica zilnică. De aici şi unele repetări sau detalii tehnice pe care, în mod voit, nu le-am evitat.

Materialul este prezentat în aşa fel, încît să servească în primul rînd unui scop practic, în cadrul fiecărui capitol fiind incluse reproduceri fotografice legate direct de text.

METODA DE STUDIU

EXAMENUL CLINIC

Ganglionii limfatici participă la foarte multe procese patologice care se petrec în organism. Afecțiunile în care sînt interesați privesc, uneori, numai țesutul limfatic: acesta e cazul *bolilor limfoganglionare primitive*, cu etiologii diverse în care pot fi atrase și diferite organe parenchimatoase sau țesuturi mezenchimatoase. În alte cazuri, avem de-a face numai cu o *participare secundară a ganglionilor*, ca ecou al unor procese din vecinătate sau de la distanță.

Afecțiunile limfoganglionare, indiferent de natura lor, au avantajul de a putea fi depistate relativ precoce datorită creșterii în volum a ganglionilor. Ele sînt tot mai frecvente în ultimul timp și apar la mulți tineri, dar — din fericire — multe sînt de natură benignă (inflamatorie). Aceasta s-ar datora înmulțirii bolilor virale pe seama celor bacteriene ca urmare a introducerii, pe scară largă, în practică, a antibioticelor. Dar, aproape în aceeași măsură, s-au înmulțit și limfadenopatiile tumorale. Teama și bănuiala unui proces malign încolțește în fiecare bolnav. În aceste situații, acceptarea diagnosticului, a măsurilor terapeutice și comportamentul ulterior al bolnavului vor depinde foarte mult de siguranța și promptitudinea cu care medicul va face primul bilanț clinic.

Prima întrebare care se pune în fața unui sindrom ganglionar este legată de natura adenopatiei: benignă sau malignă? Primară sau secundară? În orientarea diagnostică, de un mare folos ne sînt datele semiologice clinice: *ganglionii sau grupele ganglionare prinse* (localizare unică, grupe regionale, limfadenopatii generalizate superficiale sau profunde); *volumul ganglionilor* izolați sau cel al masei ganglionare interesate; *consistența ganglionilor* (dură, moale, fluctuantă); *raporturile ganglionilor* interesați, atît între ei, cît și față de țesuturile din jur (liberi, aderenți între ei, aderenți la planurile profunde sau la cele superficiale), *mobilitatea* (păstrată, limitată, pierdută, inexistentă), *aspectul tegumentelor* și a *țesuturilor moi* periganglionare (normale, infiltrate, indurate, ulcerate, abcedate); *sensibilitatea ganglionilor* (dureroși, nedureroși); *participarea altor organe* parenchimatoase, limfatice, a măduvei hematopoetice — prin depistare clinică (splină, ficat, tegumente, oase, sau prin examinări de laborator (plămîni, ficat, tegumente, sfera genitală, oase, măduvă osoasă); *starea generală a bolnavului* (bună, alterată); *prezența sau absența altor simptome generale* de boală (febră, transpirație, prurit, paloare, poftă de mîncare etc.).

Aceste date furnizează aceluia care le mînuiește cu pricepere multe criterii prețioase pentru stabilirea naturii limfadenopatiei respective chiar înaintea examenului citologic și histologic.

EXAMENUL CITOLOGIC

Puncția ganglionară. Cînd este vorba de ganglionii superficiali tehnica puncției ganglionare este simplă și nu necesită aparatură deosebită sau manopere speciale. Pentru ganglionii traheobronșici, există unele dispozitive speciale cu ajutorul cărora se pătrunde prin trahee și bronhii, executîndu-se biopsia sub ecran. Ganglionii abdominali dacă sînt palpabili, pot fi puncționați la fel ca și cei superficiali. În cazul unei adenopatii unice, vom puncta numai ganglionul respectiv. Dacă avem însă mai multe grupe ganglionare prinse, vom prefera întotdeauna explorarea ganglionilor care nu sînt tributari limfaticelor colectoare ale membrelor superioare sau inferioare. De foarte multe ori, acești ganglioni măriți apar la persoanele expuse, prin natura profesiunii lor, la eforturi, traumatisme și infecții repetate (muncitori de pădure, agricultori, fochiști, turnători etc.). La repetate infecții, ganglionii reacționează printr-o hipertrofie și au, din punct de vedere citologic, aspectul unui ganglion de inflamație cronică. De aceea într-o poliadenopatie se preferă examinarea unui ganglion cervical și nu a unuia axilar sau inghinal.

Actul puncției în sine este simplu. Este bine ca în prealabil să se procedeze la o anestezie superfi-

cială cu novocaină sau xilină. Se fixează apoi cu degetele ganglionul care urmează să fie punctat. După cum se urmărește simpla obținere de suc ganglionar sau și a unor fragmente de țesut, se utilizează ace de calibru diferit. Obținerea de suc ganglionar prin masaj și aspirație nu dă cel mai satisfăcător rezultat, întrucît — în acest caz — celulele extrase vor fi, de obicei, amestecate cu sînge și vor lipsi elementele celulare mai strîns legate de stromă. În afară de aceasta, frotiurile obținute în acest fel sînt mai sărace în celule așa că șansele de a întîlni diferite celule atipice vor fi mai restrînse. Printr-o puncție aspiratoare cu un ac cu lumenul de 1,0—1,5 mm se recoltează din ganglion, pe lîngă sucul ganglionar, și un fragment cilindric din care, prin amprentă și prin întindere pe lamă, se obține un frotiu bogat care conține și elemente ale țesutului conjunctiv, uneori chiar celule din sinusul medular. Aceste fragmente cilindrice pot fi examinate și histologic, ceea ce constituie un avantaj, putîndu-se uneori evita biopsia. Pentru aspirație, ne folosim de o seringă de 5 sau 10 ml. Dacă ganglionul este foarte dur, scleros, calibrul acului trebuie să depășească 1,5 mm iar aspirația se va face cu o seringă de 20 ml. În asemenea cazuri, capsula poate opune o rezistență mai mică sau mai mare, depinzînd de grosimea ei și de intensitatea procesului de scleroză sau îngroșare. Aceasta mai ales în unele procese inflamatorii (inflamații acute sau inflamații cronice, ca tuberculoza — cu capsula foarte groasă și interiorul de consistență moale). După străpungerea capsulei, se aspiră pînă ce pistonul ajunge la capătul terminal al seringii și — în această poziție — se pătrunde de mai multe ori în masa țesutului ganglionar, avînd grijă să nu se modifice poziția pistonului. Într-un ganglion de consistență moale, întîlnit în leucemiile limfocitare cronice, în necroza cazeoasă sau în inflamațiile cu necroză, se observă cum țesutul ganglionar aspirat pătrunde în seringă. În asemenea cazuri se lasă pistonul încet înapoi pentru a nu expulza conținutul seringii în ganglion și — cu seringa rămînînd în continuare adaptată la ac — se extrage acul. Conținutul astfel recoltat, foarte bogat în celule și uneori în țesut, se expulzează pe o lamă, întinzîndu-se apoi frotiuri cît mai subțiri și mai uniforme.

Este recomandabil să nu se scoată acul din ganglion cu pistonul în poziție de aspirație pentru a evita aspirarea în seringă a materialului recoltat. Aceasta pentru că uneori se întîlnesc greutăți în desprinderea materialului de pe pereții seringii. Dacă materialul recoltat este friabil, se răspîndește în fragmente mici pe pereții seringii, pe cînd dacă rămîne în lumenul acului poate fi expulzat în bloc. Pentru executarea unei puncții corecte, trebuie să se țină seama de indicațiile de mai sus. Nils Söderström, eminent clinician și citolog suedez, întrebuințează pentru examenul citologic al ganglionilor și al altor organe un ac lung, de calibru mai mic (0,8 mm), adaptat la o seringă cu un dispozitiv care permite aspirarea mai comodă cu o singură mînă, în timp ce cu cealaltă mînă fixează ganglionul. Aceeași tehnică o întrebuințează, la noi în țară, Dr. Andrei Galaczi pentru puncția biopsie a diferitelor organe.

Puncția ganglionară ne oferă o serie de avantaje:

— este o metodă simplă a cărei execuție tehnică nu pune decît rareori probleme;

— diagnosticul poate fi stabilit sau confirmat într-un timp minim, de 40—50 minute, uneori chiar și mai repede;

— permite explorarea ganglionilor din diferite regiuni, în repetate rînduri, obținîndu-se indicații utile asupra răspîndirii bolii, a stadiilor de evoluție și a varietății aspectului citologic;

— prin explorarea unor ganglioni diferiți pot fi descoperite boli diferite care coexistă, se suprapun sau se succed una alteia (de exemplu tuberculoză și Hodgkin);

— sub falsul aspect al unei adenopatii, pot fi puse în evidență chisturi, branhioame, glande salivare, hernii, lipoame, tiroide ectopice, abcese etc., evitîndu-se o biopsie inutilă;

— permite investigarea unei adenopatii localizate într-o regiune în care — din cauza abundenței de vase sau nervi (de exemplu, regiunea cervicală inferioară) — biopsia comportă unele riscuri sau executarea ei este dificilă;

— permite urmărirea efectului unor mijloace terapeutice (mai ales citostatice sau iradiere) asupra ganglionului afectat;

— puncția poate fi făcută ambulant, nu comportă riscuri, nu necesită spitalizare;

— riscul unei fistulizări (în tuberculoză, micoze), ca și eventualele diseminări sau progrese locale ale unui proces malign sînt aproape excluse prin puncție; s-au văzut foarte rar cazuri în care, în urma puncționării unui ganglion cu metastaze tumorale, să apară o inundație canceroasă de-a lungul traiectului acului, pînă la piele, dar niciodată nu a apărut vreo fistulă tbc;

— în sfîrșit, un amănunt minor în aparență dar nu lipsit de importanță: prin puncție, se evită cicatricele vizibile, mai ales cînd este vorba de regiunea cervicală.

În executarea puncției se pot întîmpina și unele greutăți:

— dacă ganglionul este mic, dur, foarte mobil și nu poate fi imobilizat pentru puncție;

— dacă ganglionul este situat într-un plan mai profund, de exemplu, în jumătatea inferioară a regiunii cervicale sau în fundul axilei;

— uneori, în procese cu scleroză accentuată, tumori maligne foarte dure (sarcoame), nu se poate extrage nimic prin puncție; neajunsul poate

fi înlăturat prin utilizarea unor ace de calibru mai mare şi executarea unor mişcări de du-te vino şi circulare imprimate acului;

— un ganglion foarte dureros, în cazul unei periadenite inflamatorii poate fi de asemenea o piedică;

— în cazul unor conglomerate formate din ganglioni mici, se poate întîmpla să se pătrundă între ganglioni.

Toate aceste neajunsuri pot fi însă înlăturate dacă se procedează cu răbdare şi perseverenţă. Se poate menţiona ca un detaliu supărător uneori că, atunci cînd ganglionul este mic, foarte mobil şi nu poate fi bine fixat, iar tegumentele sînt rezistente, pătrunderea cu acul devine dificilă. În asemenea cazuri se poate face cu vîrful unui bisturiu oftalmologic o mică incizie a pielii (1—1,5 mm) prin care acul intră fără să întîmpine vreo rezistenţă.

Puncţia ganglionară este, în general, lipsită de pericole. Se pot face însă şi unele greşeli: o introducere prea bruscă şi puternică a acului, fie din lipsă de îndemînare, fie prin cedarea rezistenţei opuse de capsulă, poate antrena pătrunderea neaşteptată a acului în profunzime, lezarea unui vas sau nerv (regiunea cervicală, axilară), perforarea domului pleural etc. Menţionăm însă că, deşi am practicat pînă în prezent mii de puncţii ganglionare, nu am avut nici un accident de acest fel.

*

Un clinician obişnuit cu examenul clinic al ganglionului poate să tragă unele concluzii asupra adenopatiei chiar şi înainte de examinarea frotiului, din însăşi datele pe care i le oferă actul puncţiei în sine.

Procesul de investigaţie începe în momentul în care se perforează tegumentele, ajungîndu-se în apropierea ganglionului. Este important să se cunoască terenul prin care trece acul şi să se ştie ce se poate întîlni în cale. De aceea, manopera de pătrundere trebuie să se facă cu deosebită atenţie. Senzaţia de consistenţă crescută, întîlnită înainte de a ajunge la capsula ganglionului, sugerează o reacţie periganglionară. O rezistenţă fermă, după ce sînt străpunse ţesuturile moi, reprezintă un ganglion bine delimitat, fără reacţie inflamatorie în jur (periadenită). După străpungerea capsulei, rezistenţa la pătrundere se va schimba: un ganglion fibros se opune pătrunderii acului; în caz de proces inflamator hiperplazic, pătrunderea va da senzaţia că s-a intrat într-un ţesut cu consistenţa unui organ parenchimatos; cînd este vorba de un proces supurativ sau o colecţie de lichid, va apare senzaţie de gol; alteori alternarea unor zone de rezistenţă crescută cu zone moi sugerează leziuni mixte de fibroză sau tumoare şi necroză. Cînd se punctează o masă tumorală formată din mai mulţi ganglioni, trebuie exploraţi cel puţin doi sau trei dintre ei, întrucît nu rareori s-a întîmplat ca dintr-unul din aceşti ganglioni să nu se extragă decît ţesut necrozat, iar din al doilea sau al treilea, fragmente cu ţesut tumoral.

Însuşi materialul extras dă indicaţii asupra naturii procesului:

— o masă moale, gelatinoasă, de culoare roz-albicioasă şi care se extrage uşor este aproape caracteristică pentru o hiperplazie limfocitară (leucemie limfocitară);

— magma amorfă, grunjoasă, gălbuie, cazeum lichid, purulent, galben-verzui, nemirositor, denotă prezenţa unui abces rece;

— lichidul seros, mucos, de culoare brună indică un chist branhial sau tiroidian;

— lichidul semivîscos, albicios, de consistenţa albuşului de ou, o glandă salivară;

— grunji de ţesut de o consistenţă ceva mai fermă şi de culoare gălbuie-cenuşie, într-un conţinut sanguinolent — sarcom ganglionar;

— fragmente cilindrice mai ferme, de culoare gălbuie, amestecate sau nu cu sînge, vor indica un proces granulomatos sau tumoral (Hodgkin, sarcom, tuberculoză hiperplazică fără necroză).

Pe baza criteriilor de mai sus fireşte nu se poate formula un diagnostic. Aceste criterii servesc însă ca un indiciu foarte preţios care va fi confruntat ulterior cu datele pe care le oferă examinarea frotiului.

Materialul obţinut prin puncţie se întinde pe lamă după tehnica obişnuită. Dacă sînt şi grunji de oarecare consistenţă, se întind exercitînd o uşoară presiune cu o altă lamă. Trebuie avut grije ca apăsarea să nu fie prea mare pentru ca să nu se deformeze celulele şi să nu se denudeze nucleii de citoplasma care, în unele celule, este foarte friabilă şi laxă.

Dacă din ganglioni s-au scos fragmente cilindrice, acestea vor putea fi fixate în vederea unui examen histologic. Acesta nu are însă aceeaşi valoare ca şi biopsia, deoarece, în majoritatea cazurilor, se obţin cel mult foliculi limfatici, lipsind ansamblul structurii, de la capsulă pînă la hil. Adeseori însă, extragem suficient material ca să se poată face un examen histologic corect.

Frotiurile se colorează cu May-Grünwald-Giemsa, coloraţie folosită în mod curent şi care, pînă la ora actuală, nu a fost detronată de nici o metodă pentru studiul morfologiei celulelor la microscopul optic. În unele cazuri se pot folosi şi alte metode de coloraţie: impregnaţia cu argint Gomori pentru fibre reticulare, tricromul Van Gieson pentru fibre colagene, coloraţia cu verde metilpironină Brachet pentru acizi nucleici, metoda Lillie pentru melanină, PAS pentru glicogen şi, în cazuri deosebite, coloraţii pentru lipide.

Descrierea şi interpretarea frotiurilor a fost făcută după coloraţia May-Grünwald-Giemsa. Aprecierea

dimensiunii celulelor în microfotografii este bine să se facă direct, prin comparaţie cu eritrocitele prezente pe aproape fiecare frotiu.

Studiul frotiului trebuie făcut cu multă atenţie şi răbdare. Nu întotdeauna poate fi extras suficient material uniform repartizat astfel ca, dintr-o singură privire, să se poată întrezări diagnosticul. Dacă celularitatea este redusă, frotiul subţire, iar celulele inegal răspîndite, trebuie examinate mai multe frotiuri, insistîndu-se cu multă grijă la marginile şi franjurile de la capetele frotiului unde îşi găsesc refugiul celulele de dimensiuni mari, mai ales în frotiurile sărace.

Un rezultat concludent al examenului citologic nu poate fi obţinut decît rareori pe un frotiu sărac în celule, chiar dacă cercetăm mai multe lame. El poate fi util doar în cazurile de limfoame maligne (leucemii limfatice, limfoame limfocitare sau histiocitare) deci, în general, în hiperplaziile egale şi uniforme sau, uneori, în cazul metastazelor canceroase. Dacă se obţine material mult şi frotiul este încărcat, se aleg zonele în care celulele nu sînt suprapuse una peste alta şi pot fi cercetate una cîte una.

Examenul frotiului trebuie făcut metodic şi cu multă atenţie. Se vor cerceta toate categoriile de celule considerate izolat, se va căuta identificarea naturii celulelor mari şi stabilirea provenienţei lor din celulele proprii ganglionului sau din afară; se vor analiza de asemenea aglomerările celulare, forma acestora şi celulele din care sînt constituite.

Fragmentele de ţesut obţinute prin puncţie conţin, de obicei fibre reticulare şi conjunctive, iar, uneori, şi fragmente cilindrice de vase, frecvente în anumite afecţiuni însoţite de scleroză vasculară sau neovascularizaţie.

Nu trebuie neglijat nici fondul acelular al frotiului care poate da uneori relaţii importante.

S-a căutat ca ilustrarea prin microfotografii să fie cît mai sugestivă şi demonstrativă pentru frotiul cercetat. Nu întotdeauna însă reproducerea fotografică a reuşit să redea ceea ce reuşeşte să sugereze descrierea adenogramei, deoarece celulele sînt răspîndite pe o întindere mare care nu poate fi cuprinsă într-o microfotografie obişnuită, elementele care caracterizează o afecţiune oarecare nu sînt întotdeauna grupate într-un spaţiu restrîns, reproductibil, ilustrarea pe clişee separate a diferitelor caracteristici citologice, mai ales cînd celularitatea este polimorfă, diluează privirea de ansamblu pe care o oferă examenul frotiului la microscop. Găsirea unor cîmpuri care să conţină toate celulele şi grupurile de celule caracteristice leziunii respective este o probabilitate mai rar întîlnită şi necesită examinări îndelungate ale frotiurilor. Acest lucru este totuşi posibil şi, pe cît s-a putut, ne-am străduit să-l realizăm.

Intervin apoi şi alte elemente care alterează calitatea reproducerilor: frotiul prea încărcat, din cauza celulelor prea îngrămădite, nu permite o coloraţie corespunzătoare şi, fireşte, nici identificarea elementelor sau a aranjamentelor celulare. Densitatea prea mare a celulelor de acelaşi fel (mai ales în afecţiunile tumorale primare ale sistemului limfatic) fac — de multe ori — dificilă, dacă nu chiar imposibilă, identificarea tipului şi a vîrstei celulelor. Fondul cenuşiu sau albastru, format din revărsările citoplasmei în care înoată aceste celule egale, omogene, de obicei înghesuite una în alta, constituie un impediment serios pentru reuşita coloraţiei şi claritatea reproducerii.

În multe studii publicate, care se folosesc pentru exemplificare de reproduceri microfotografice, nu există o concordanţă satisfăcătoare între conţinutul textului şi ilustrarea acestuia. Am considerat acest lucru ca un mare neajuns şi — în limitele posibilului — ne-am străduit ca reproducerile alese să corespundă întru totul textului.

TEHNICI UZUALE DE COLORAŢIE ÎN CITOLOGIE

Metodele cele mai vechi de coloraţie ale frotiului în hematologie se bazează pe absorbţia şi fixarea colorantului în celulă după afinitatea pe care diferiţii constituenţi celulari acizi şi bazici o au pentru componentele acide, bazice şi neutre ale soluţiei colorante. Substanţele de bază pentru o atare coloraţie sînt: eozina (colorant acid), albastrul de metilen, violetul de metilen, azurul de metilen (coloranţi bazici), eozinatul de albastru de metilen, eozinatul de azur de metilen (coloranţi neutri). Tehnica cea mai des întrebuinţată, bazată pe principiul afinităţii fizice şi chimice a celulelor faţă de coloranţi, este coloraţia combinată May-Grünwald-Giemsa (propusă de Pappenheim) şi numită « panoptică ». În Statele Unite se preferă coloraţia Wright, iar în Anglia, coloraţia Leishmann.

Metoda *May-Grünwald-Giemsa* foloseşte două amestecuri de coloranţi: May-Grünwald, compus din eozină şi doi derivaţi ai albastrului de metilen (azur I şi azur II-etilen). Colorantul May-Grünwald serveşte în primul timp la fixarea frotiului; dar numai după ce li se adaugă apă, cei doi constituenţi se vor asocia şi vor exercita acţiunea colorantă cu deosebire asupra granulaţiilor din celule (exceptînd cele azurofile). Soluţia Giemsa este o completare care colorează nucleii şi citoplasma slab colorate cu soluţia May-Grünwald; colorează şi granulaţiunile azurofile rămase necolorate. Apa

care se adaugă colorantului May-Grünwald-Giemsa trebuie să aibă un pH optim de 6,8, la care afinitatea constituenților celulari pentru coloranții acizi este mai pronunțată, sau trebuie ca pH-ul să fie cel puțin constant pentru ca să obținem coloranți identici și comparabili. O soluție prea acidă dă o nuanță roșietică a frotiului, iar una prea alcalină, o nuanță albastră.

Soluție May-Grünwald:

eozinat albastru de metilen	—	1,0 g
glicerină neutră p.a.	—	50,0 ml
alcool metilic p.a.	—	100,0 ml

Soluție Giemsa:

eozinat de azur II	—	3,0 g
azur II	—	0,8 g
glicerină neutră p.a.	—	250,0 ml
alcool metilic p.a.	—	200,0 ml

Apă bidistilată neutră, pH 6,8 sau cu pH constant, ajustat printr-o soluție tampon de fosfat monopotasic și disodic:

KH_2PO_4	—	1,0 g
Na_2HPO_4, $2H_2O$	—	3,0 g
apă bidistilată	—	1000,0 g

Dacie și Lewis recomandă tamponarea cu următoarele soluții tampon întrebuințate la următoarea scară:

pH	KH_2PO_4(MS) ml	NaOH(N/5) ml
6,6	50	17,8
6,7	50	21
6,8	50	23,7
6,9	50	26,5
7	50	29,6

Tehnica colorării: Se folosesc cutii petri sau o tavă, după numărul lamelor care trebuie colorate. Deasupra cutiei sau a tăvii se instalează, în prealabil, un suport de sticlă confecționat dintr-un tub în formă de U. Lamele se așează distanțat pe acest suport, cu frotiul în sus. Cînd se colorează numai cîteva lame se poate pune partea cu frotiul în jos ca să se împiedice depunerea de precipitații din colorant. Se poate de asemenea să introducem lamele, așezate două cîte două (cu frotiul în afară), într-un vas dreptunghiular de sticlă care are în interior șanțuri perpendiculare, paralele. Lamele să fie scăldate în colorant. Fixarea se face cu soluția May-Grünwald, pe care o turnăm peste frotiu în așa fel încît acesta să fie complet acoperit. Timpul necesar pentru fixare este de 3—5 minute, în funcție de calitatea soluției. Urmează primul timp al colorării: fără să îndepărtăm soluția May-Grünwald, turnăm peste frotiu apă distilată neutră, la un pH neutru cunoscut, sau apă de robinet, dacă aceasta are un pH neutru constant, în cantitate egală cu soluția May-Grünwald, amestecînd prin suflare deasupra frotiului, cu o pipetă Pasteur, pentru a omogeniza amestecul. Colorarea durează 3—5 minute. În al doilea timp al colorării, folosim soluția Giemsa care se prepară extemporaneu: o picătură din soluția Giemsa concentrată la 1 ml apă neutră. Această soluție diluată se toarnă peste lama cu frotiul după ce s-a vărsat soluția May-Grünwald, fără a spăla însă lama (cel mult se spală cu primii ml din soluția Giemsa pe care i-am turnat peste lamă). Frotiul trebuie acoperit complet cu soluție Giemsa și se lasă astfel 20—30 minute, în funcție de calitatea soluției, a frotiului, temperatură etc. Unele laboratoare colorează prelungit cu soluția Giemsa ajungîndu-se pînă la 24 ore. În asemenea cazuri, toată instalația trebuie acoperită pentru a evita evaporarea soluției și depunerea de precipitate. După colorare, lamele se spală cu apă de robinet sub jet potrivit, se șterge apoi cu grijă dosul lamei și se pun la uscat într-un stativ, în poziție dreaptă sau înclinată.

Pentru a obține o colorație de bună calitate, trebuie respectate cîteva reguli: să se verifice timpii de fixare și colorare pentru fiecare sursă de coloranți la deschiderea fiecărui flacon; să se respecte pH-ul apei distilate sau al apei de robinet, dacă ne folosim de aceasta; amestecul între soluția May-Grünwald și apă să fie omogen pentru a obține o colorare uniformă a întregului frotiu; să se facă corect spălarea cu apă, ștergerea dosului lamei iar uscarea să fie în poziție înclinată, pentru a evita pătarea frotiului.

Prin colorația May-Grünwald-Giemsa obținem o bună colorație selectivă a nucleului, citoplasmei și granulațiilor: nucleii se colorează în roșu-roz-violet; citoplasma în albastru mai deschis sau închis ori în roz sau cenușiu violet (bazofile, oxifile, policromatofile), după conținutul ei în ARN; granulațiile neutrofile se colorează în roz închis pînă la brun; granulațiile eosinofile în portocaliu; cele bazofile în violet închis, iar cele azurofile, în roșu violet purpuriu.

Aceste nuanțe pot prezenta modificări prin învechirea preparatului, prin calitatea diferită a coloranților sau prin întrebuințarea unei ape necorespunzătoare.

O variantă a metodei de colorație May-Grünwald-Giemsa este *metoda Giemsa rapidă:*

Colorant Giemsa
Alcool metilic absolut
Apă distilată neutră

Tehnica de colorare: Se acoperă frotiul cu un amestec de o parte colorant Giemsa în două părți alcool metilic absolut și se lasă astfel 30 secunde.

Se adaugă apoi apă bidistilată neutră, fără să se verse soluția Giemsa de pe frotiu și se omogenizează prin suflare cu o pipetă Pasteur, lăsînd amestecul să acționeze timp de 2 minute. Se varsă amestecul de pe frotiu, fără să se spele și se acoperă cu apă bidistilată neutră timp de 30 secunde. După ce se varsă și aceasta, se usucă și se poate examina frotiul.

Rezultatele sînt aproape identice cu cele obținute prin colorația panoptică.

Colorația Wright folosește un amestec de coloranți gata preparați, sub formă de pulbere.

Pulbere de colorant Wright din care se dizolvă 0,1 g în 80,0 ml alcool metilic absolut, chimic pur, filtrat și păstrat în flacoane închise pentru a se evita evaporarea;

Soluția tampon, fosfat Sorensen M/15, în apă bidistilată, rezultînd un pH 6,7 —

Na_2HPO_4 M/15 (anhidru 9,47 g/litru)	— 43,5 ml
KH_2PO_4M/15 (9,07 g/litru)	— 56,6 ml

Tehnica colorării: se acoperă frotiul în întregime cu o cantitate cunoscută de colorant din flacon și se lasă timp de 3 minute. Se adaugă apoi un volum egal din soluția tampon fosfat, omogenizînd prin suflare și se mai lasă 3—6 minute. Se spală apoi frotiul cu apă de la robinet și se șterge dosul lamei. Uscarea se face în poziție înclinată. Rezultatele colorației sînt identice cu cele obținute prin colorația May-Grünwald-Giemsa. Diferențele privesc nucleii care se colorează în albastru închis, granulațiile neutrofile colorîndu-se în roz-violet și cele eosinofile în roșu.

Rezultatele colorației după Wright sînt și ele dependente de corectitudinea execuției. Abaterile de la nuanțele corecte ale culorilor sînt mult mai pronunțate decît în colorația May-Grünwald-Giemsa (de exemplu, nucleii nu vor mai fi albastru închis, ci albastru palid, citoplasma limfocitelor cenușie, în loc de albastră, iar eritrocitele albastre-verzui, în loc de roz).

Altă serie de tehnici de colorare urmărește punerea în evidență a diferiților compuși chimici și enzime din celule. Ele nu se aplică în mod curent în studiul frotiurilor ganglionare.

Lipidele pot fi puse în evidență prin mai multe metode: *Colorația cu Sudan III*, metodă mai rar întrebuințată azi, locul ei fiind luat de colorația cu negru de Sudan. Metoda prezintă unele avantaje în cazul bolii Niemann-Pick, cerebrozidele din macrofage colorîndu-se în galben strălucitor.

Tehnica de colorare este foarte simplă: pe o lamă se întinde, în strat subțire, soluția de Sudan III (Sudan III 0,1 g în 20,0 ml alcool cald); peste aceasta, se pune o picătură din materialul de examinat (sînge, suc ganglionar, măduvă osoasă etc.). Se acoperă cu o lamelă și, după 5 minute, se citește.

Colorația cu negru de Sudan pentru lipide simple și complexe.

Soluție tampon, obținută prin dizolvarea a 16 g fenol cristalizat în 30 ml alcool absolut; la această soluție se adaugă 100 ml apă distilată care conține 0,3 g fosfat acid sodic ($NaHPO_4$ $12H_2O$); Soluție de negru de Sudan 0,16 g în 100 ml alcool absolut.

Aceste două soluții se amestecă în proporție de 40 ml soluție tampon cu 60 ml soluție negru de Sudan, rezultînd preparatul neutru sau ușor alcalin, gata de folosire. După cîteva săptămîni, soluția se degradează și puterea ei de colorație se reduce.

Tehnica de colorare. Fixarea frotiului se face, timp de 5—10 minute, cu vapori de formol 40%, într-un flacon închis. Se colorează cu soluția de negru de Sudan gata preparată, timp de 10—60 minute. Se spală cîteva minute cu alcool absolut sau alcool 70%, apoi cu apă și, după uscare, se supracolorează cu Giemsa, timp de 40 minute (mitocondri, granulațiile grăsoase, lipidele legate de corpii Golgi, granulații specifice ale leucocitelor).

Lipidele conținute în diferite organe celulare se colorează în nuanțe variate mergînd de la cenușiu și pînă la negru.

Colorația după metoda Baker, pentru fosfolipide complexe, fosfolipide proteinice și proteine, se face în doi timpi: colorația cu hemateină acidă și controlul prin extracție cu piridină.

Fixator formocalcic preparat din soluție de formol 40% neutralizat cu NaOH prin titrare, 10 ml; clorură de Ca p.a. anhidră, soluție apoasă 10%, 10 ml, apă distilată, 80 ml. La soluție se adaugă 1,0 g carbonat de Ca.

Soluție bicromat de Ca: bicromat de Ca 5,0 g, clorură de Ca anhidră 1,0 g, apă distilată 100,0 ml. Se filtrează înainte de folosire pentru a elimina precipitatele.

Hemateină acidă care se prepară într-un balon Erlenmeyer: hematoxilină 0,5 g, apă distilată 48 ml, soluție apoasă 1% de iodat de Na 1,0 ml. Se încălzește treptat pînă la fierbere, iar după răcire se adaugă 1,0 ml acid acetic glacial. Soluția trebuie pregătită proaspăt.

Soluție de borax fericianură: fericianură de Na 0,25 g, borax cristalizat 0,25 g, apă distilată 100 ml. Soluția este stabilă și se păstrează la rece la +4°.

Alcool 70° și alcool 50°.

Piridină.

Tehnica de colorare. Se usucă frotiurile timp de 24 ore la temperatura camerei și apoi se fixează în soluție formocalcică timp de 6 ore. Se varsă fixatorul de pe lamă fără să se spele și se introduc lamele în flaconul cu soluția de bicromat de Ca, timp de 18 ore. După ce se scot, se spală în apă de robinet 6 ore. Se tratează din nou cu bicromat de Ca la 60° apoi se spală, în repetate rînduri, în apă distilată, timp de 5 minute. Se trec apoi

lamele în soluţia de hemateină acidă şi se ţin 5 ore la 37°. Urmează spălarea în apă distilată şi introducerea în soluţia de borax fericianură timp de 18 ore. După ce se scot, se spală cu apă distilată, schimbată mereu timp de 10 minute, se usucă şi se citesc.

Mitocondriile şi granulaţiile specifice se colorează în negru sau cenuşiu. Granulaţiile eozinofile — în funcţie de vîrsta sau starea lor funcţională — apar înconjurate de un halo clar sau colorat în negru. Granulaţiile bazofile sînt colorate numai unele din ele. În monocite şi limfocite numai mitocondriile se colorează datorită conţinutului lor bogat în fosfolipide.

Completarea acestei metode se face printr-o reacţie de control — extracţia cu piridină — care, extrăgînd fosfolipidele, permite o diferenţiere. Preparatul se fixează în soluţia Bouin diluată (soluţie saturată de acid picric, 50,0 ml, formol 40%, 10,0 ml, acid acetic, 5,0 ml, apă distilată, 35,0 ml), timp de 10 ore. Se lasă în alcool 70° timp de o oră apoi se spală în alcool 50°, timp de 30 minute, şi în apă de robinet, 30 minute. Lamele se trec apoi succesiv, cîte o oră, în două băi de piridină şi apoi într-o a treia baie, tot de piridină, la termostat 60°, timp de 24 ore. După acest interval lamele se scot, se spală în apă de robinet 2 ore şi se introduc în soluţia de bicromat de Ca, lăsîndu-se 18 ore la temperatura camerei. Se spală apoi 6 ore în apă de robinet după care se trece la colorarea propriu-zisă cu hemateină acidă şi se continuă cu ceilalţi timpi de reacţie aşa cum au fost expuşi.

Prin îndepărtarea fosfolipidelor, colorarea lor rămîne negativă.

Glicogenul conţinut în celule poate să dea, uneori, indicaţii precise de diferenţiere a limfocitelor leucemice în care — comparativ cu alte celule limfatice normale — acesta se găseşte în exces. Există mai multe metode de coloraţie a glicogenului care se bazează pe principiul reacţiei dintre grupările aldehidice (rezultate din oxidarea grupărilor alcoolice cu hexoze) şi leucofucsină.

TEHNICA LUI HOTCHKISS

Amestec de alcool formol în proporţie de 9/1;
Acid periodic, 400 mg;
apă distilată, 45 ml, la care se adaugă 5 ml acetat de sodiu M/5;
Hiposulfit de sodiu, 1 g;
Iodură de potasiu, 1 g;
Apă distilată, 20 ml;
Alcool, 30 ml;
Acid clorhidric 2N, 0,5 ml;
SOLUŢIE SCHIFF:
Fucsină bazică în cristale mari, 1 g;
Apă clocotindă, 200 ml
Se răceşte la 50° şi se adaugă:
Acid clorhidric normal, 20 ml.
Se răceşte la 25° şi se adaugă:
Bisulfit de sodiu anhidru, 1 g.

Dacă amestecul nu se decolorează se agită cu cărbune animal. Se păstrează la întuneric cel puţin 24 ore înainte de a fi utilizat.

Acid clorhidric concentrat, 0,5 ml;
Metabisulfit de sodiu 10%, 2 ml;
Apă distilată, 20 ml.

Tehnica de colorare. Frotiurile se fixează în vapori de formol, în alcool absolut sau în amestecul alcool/formol; se lasă apoi 5 minute în soluţia de acid periodic; se spală cu apă şi se trec în soluţia de hiposulfit şi iodură în care se ţin 5 minute; se spală din nou cu apă şi se trec în reactivul Schiff, 15—45 minute; se clătesc apoi în soluţia de acid clorhidric, se spală cu apă şi se usucă.

Prin coloraţia Hotchkiss nu se colorează selectiv numai glicogenul, ci şi mucoproteinele, cerebrosidele, fibrina şi alte cîteva substanţe. Este necesară o reacţie de control prin care să se digere glicogenul prin salivă sau maltdiastază. Digestia prin salivă are loc după cum urmează: se centrifughează saliva şi partea superioară, limpede, se recoltează şi se întinde peste frotiu. Se ţine la temperatura laboratorului 20—30 de minute, timp în care glicogenul este digerat; se spală apoi frotiul cu apă distilată şi se colorează ca mai sus. În loc de salivă, se poate întrebuinţa maltdiastază. Frotiul se introduce în soluţia de 1% maltdiastază în tampon fosfat, cu pH 6,8, se ţine 60 minute şi se trece apoi la colorarea lui.

TEHNICA LUI MACMANUS, HAYHOE ŞI COLAB.

Soluţia 1 (fixator):
Formol 35%, 10 ml;
Etanol absolut, 90 ml;

Soluţia 1 (fixator):	Formol 35%, 10 ml;
	Etanol absolut, 90 ml.
Soluţia 2:	Acid periodic, 1 g;
	Apă distilată, 100 ml.
Soluţia 3:	Fucsină bazică, 1 g;
	Apă distilată clocotindă, 400 ml.
Soluţia 4:	Metabisulfit de sodiu, 10 g;
	Apă distilată, 100 ml.

Se dizolvă 6 ml din această soluţie în soluţia de
Verde de metil, 7 g;
Apă distilată, 100 ml.

Această soluţie se purifică prin agitare cu cloroform timp de 24—48 ore, schimbînd cloroformul pînă devine incolor.

Tehnica de colorare. Se fixează lamele în soluţia fixatoare, timp de 10 minute, se spală apoi cu apă curgătoare şi se introduc 10 minute în flaconul cu soluţia de acid periodic; se spală apoi din nou cu apă curgătoare, se usucă şi se acoperă cu reactivul fucsină, timp de 30 minute. Se spală în mai multe băi conţinînd soluţia de metabisulfit şi 10 minute în apă curgătoare; se colorează cu verde metil timp de 30 de minute.

Glicogenul apare colorat în roşu sub formă de granulaţii de un roşu aprins, răspîndite în citoplasma celulelor sau dispuse circular în jurul nucleului colorat în verde. După cum reacţia este negativă sau culoarea este roză omogenă şi după mărimea granulaţiilor se face aprecierea de la 0 la 4 pentru fiecare celulă, obţinîndu-se scorul de la 0 la 400, care exprimă încărcarea cu glicogen.

Dintre numeroasele metode care permit punerea în evidenţă a enzimelor din celule, ne interesează *reacţia pentru peroxidaze şi esteraze.* Coloraţia pentru peroxidaze se face în mod curent după tehnica lui Kaplow sau după Graham şi Karnowsky.

METODA LUI KAPLOW

Fixator: Formaldehidă 37%, 10 ml;
Etanol absolut, 90 ml;
Soluţie de sulfat de zinc:
Sulfat de zinc, 3,8 g;
Apă distilată, 100 ml.
Soluţie de incubare:
Alcool etilic 30%, 100 ml;
Dihidroclorură de benzidină, 0,3 g;
Soluţie de sulfat de zinc, 1 ml;
Acetat de sodiu, 1 g;
Peroxid de hidrogen (3%), 0,7 ml;
Hidroxid de sodiu (IN), 1,5 ml;
Safranină, 0,2 g.

Tehnica de colorare. Frotiurile se fixează 60 secunde în fixator după care se spală 30 de secunde şi se acoperă cu soluţia de incubare, 30 secunde, la temperatura laboratorului. Se spală 10 secunde în apă curgătoare şi se usucă.

Granulaţiile peroxidazo-pozitive sînt colorate în albastru-cenuşiu sau albastru-verde. Celulele din seria granulocitară au granulaţii albastru închis. Granulaţiile monocitelor sînt foarte fine, de culoare albastră. Limfocitele sînt complet lipsite de granulaţii peroxidazo-pozitive. Avînd în vedere afinitatea coloranţilor pentru granulaţiile celulelor din seria granulocitară, s-a crezut că mieloblaştii se vor putea diferenţia de limfoblaşti ca şi de celulele tinere ale celorlalte serii sanguine. De cele mai multe ori însă, diferenţierea nu este posibilă, deoarece, în unii mieloblaşti, granulaţiile peroxidazo-pozitive nu pot fi puse în evidenţă decît foarte rar.

METODA LUI GRAHAM ŞI KARNOVSKY

Fixator: soluţie glutaraldehidă 5% în tampon;
fosfat 0.1M, pH 7,6;
Tampon fosfat cu 5% sucroză;
Soluţie saturată de 3,3'-diaminobenzidin în soluţie de 0,05M tampon tris-HCl, care conţine 0,01% H_2O_2;
Soluţie OsO_4 tamponat cu 0,01% H_2O_2;
Soluţie OsO_4 tamponat, la pH 7,2, conţinînd 5% sucroză.

Tehnica de colorare. Se fixează la rece, 4 ore, în soluţia de glutaraldehidă; se spală 16—20 ore în tampon fosfat; se introduc apoi lamele într-un flacon care conţine soluţia de diamină benzidină şi se ţin între 3—10 minute; se spală în apă bidistilată şi se fixează din nou în soluţia de OsO_4, timp de 90 minute. Frotiurile se pot supracolora cu fucsină.

Această tehnică face posibilă examinarea frotiurilor atît la microscopul optic în contrast de fază, cît şi la microscopul electronic.

Reacţia pentru esteraze serveşte la punerea în evidenţă a unei esteraze nespecifice care este mai abundentă în monocite şi în promielocite. Se utilizează atunci cînd vrem să diferenţiem monocitele de alte elemente celulare (leucemii acute cu dublă populaţie mielomonocitară, în unele reticuloze etc.).

Formol 40%.
Soluţie conţinînd 20 mg din substraturile:
alfa naftil acetat;
naftol AS acetat;
naftol ASD cloracetat
în 20 ml tampon fosfat Sorensen, pH 7,4;
20 mg Fast Red Violet LB salt;
Hematoxilină Harris.

Între substraturi există o oarecare diferenţă: toate pun în evidenţă esterazele din toate celulele în care se găsesc, naftol AS acetatul însă permite ca, prin incubaţia în prezenţa fluorurei de Na, să dispară pozitivitatea exclusiv în monocite. În acest fel, identificarea acestora devine mult mai sigură. Naftol ASD cloroacetatul dă o reacţie intens pozitivă numai în celulele din seria granulocitară.

Tehnica de colorare. Se fixează frotiul 4 minute în vapori de formol; se spală în apă curgătoare; se incubează 20 minute la 25 °C în soluţia de substrat preparată extemporaneu şi filtrată. Se spală cu apă curgătoare şi apoi se usucă. Se colorează fie cu hematoxilină Harris, fie cu Feulgen.

Granulaţiile se colorează în albastru sau roşu viu după substratul ales.

EXAMENUL HISTOLOGIC. BIOPSIA

Examenul microscopic al preparatelor histologice reprezintă metoda principală şi hotărîtoare pentru stabilirea diagnosticului în procesele patologice care interesează ganglionii limfatici şi produc hipertrofierea acestora. Ţesutul ganglionar din care se vor executa aceste preparate în scopul stabilirii diagnosticului se obţine de cele mai multe ori prin

recoltare de la pacienţi (biopsie). Adeseori însă, tot în scop diagnostic, ganglionii se obţin post mortem, în cursul necropsiei.

Recoltarea unei biopsii ganglionare este o intervenţie chirurgicală benignă, contraindicaţiile ei fiind cu totul excepţionale. Riscul diseminării unui proces infecţios sau tumoral este minim cînd ganglionul se recoltează corect, respectîndu-i-se capsula. Este bine însă ca biopsia să fie executată de un chirurg experimentat într-o sală de operaţie dotată cu mijloacele de combatere ale unor eventuale complicaţii, în special de natură hemoragică. În cazul ganglionilor periferici, recoltarea se face sub anestezie locală; în mod excepţional, se pot recolta, în scop diagnostic, ganglioni viscerali sub anestezie generală.

Diagnosticul histologic al leziunilor ganglionare fiind unul dintre cele mai dificile, dacă nu cea mai dificilă problemă de histologie patologică, recoltarea trebuie să respecte cele mai riguroase condiţii de prelevare a materialului.

În cazul hipertrofiei unui singur ganglion sau a unui singur grup ganglionar, se va aborda desigur regiunea respectivă recoltîndu-se, de preferinţă, un ganglion profund. În interesări ale unor grupe ganglionare izolate se poate practica, sub anestezie generală, exereza întregului grup, asigurîndu-se astfel condiţii optime de preparare a materialului. Nu trebuie uitat că ganglionii superficiali pot să fie modificaţi necaracteristic. Se va menaja întotdeauna capsula ganglionului şi se va evita recoltarea de fragmente, operaţii care predispun la complicaţii şi fac dificil sau chiar imposibil, prin lipsa posibilităţii de orientare topografică, diagnosticul ulterior.

În cazul cînd există o adenopatie generalizată, se va evita, pe cît posibil, recoltarea de ganglioni axilari sau inghinali a căror structură histologică remaniată de procese de fibroză şi distrofie grasă (amprente ale unor evenimente patologice trecute) poate face dificil sau chiar imposibil diagnosticul bolii actuale.

În cazul cînd nu există decît adenopatii viscerale, se poate executa biopsia acestora sub anestezie generală. S-a discutat mult, în ultimul timp, valoarea biopsiei Daniels prin care se ridică în bloc ţesutul celuloadipos (conţinînd eventual ganglioni hipertrofiaţi) al regiunii prescalenice, în procese patologice mediastinale şi bronhopulmonare.

Diagnosticul adenopatiilor se stabileşte pe secţiuni la parafină. În unele împrejurări, o parte din materialul recoltat poate fi examinat prin secţiuni la congelaţie, atît pentru a se obţine certitudinea că piesa recoltată este, de fapt, un ganglion, cît şi — în cursul intervenţiilor chirurgicale la pacienţi cu cancer — pentru a se putea stabili, intraoperator, extensiunea invaziei tumorale în scopul dirijării conduitei chirurgicale. Altfel, este inutil să se consume un material preţios pentru examinări mai puţin precise.

Se recomandă de asemenea ca, în cazul unui sindrom ganglionar de etiologie neprecizată (mai ales cînd există suspiciunea unei infecţii), să se reţină o parte din piesa recoltată într-un recipient steril, la frigider, în scopul unor examinări bacteriologice. Întrucît, de cele mai multe ori, examenul histologic nu poate preciza natura unei adenite infecţioase, iar demonstrarea germenilor microbieni pe preparate histologice este, de cele mai multe ori, dificilă şi neconcludentă, examenul bacteriologic poate descoperi natura infecţiei a cărei existenţă este presupusă de examenul histologic.

Tehnica prelucrării histologice a ganglionului

Dificultatea interpretării preparatului histologic ganglionar rezultă din faptul că presupune o tehnică ireproşabilă. Ackerman recomandă să evităm orice apreciere diagnostică pe un preparat prezentînd defecte de tehnică.

Imediat după recoltare, de preferinţă chiar în sala de operaţie, ganglionul se taie cu un cuţit bine ascuţit (care să nu dilacereze capsula) de-a lungul axului mare, în două jumătăţi. Acestea se introduc imediat în fixator, transportul într-o compresă putînd produce denaturări ale structurilor superficiale. Cu această ocazie, se pot executa amprente pentru examenul citologic.

Dacă este cazul, una din piese poate fi utilizată pentru secţiuni la congelaţie. Pentru examinări histoenzimologice, ea se fixează imediat în azot lichid şi se conservă la frigider la minus 20°. Pentru studiul lipidelor, piesa se fixează în formol neutru 15%.

Cealaltă piesă care va servi diagnosticului histologic propriu-zis, se introduce într-un fixator special pentru ganglioni. Se recomandă (Ackerman, Gérard-Marchant) *fixatorul Zenker:* 100 ml soluţie Müller (bicromat de potasiu 2,5 g, sulfat de sodiu 1 g, apă distilată 100 ml), 5 g sublimat, 5 ml acid acetic glacial adăugat în momentul utilizării. După fixare, timp de 24—48 ore, se spală cu apă curgătoare 24 ore. Pentru îndepărtarea precipitatelor de mercur se adaugă, la primul alcool de deshidratare, cîteva picături de tinctură de iod pînă cînd alcoolul nu se mai decolorează. Pentru îndepărtarea iodului, se tratează secţiunile deparafinate timp de 5 minute cu soluţie Lugol, se spală cu apă distilată, apoi se tratează cu tiosulfat de sodiu 5% pînă ce devin albe. După o nouă spălare se poate proceda la colorare.

Duhamel recomandă *amestecul Hollande:* acid picric 40 g, acetat neutru de cupru 25 g, apă distilată 1000 ml. După dizolvare şi filtrare, se adaugă 100 ml formol 40% şi 15 ml acid acetic. După o fixare de 2 ore, se secţionează felii cu o grosime de 2—5 mm care se fixează în continuare în soluţie proaspătă timp de 24 ore.

Se mai recomandă *amestecul* A.F.A. (alcool absolut 750 ml, formol neutru 200 ml, acid acetic 50 ml), *Carnoy* (alcool absolut 60 ml, cloroform 30 ml, acid acetic glacial 10 ml) sau *Helly* (100 ml soluţie Müller, la care se adaugă 5 g sublimat şi, în momentul utilizării, 5 ml formol concentrat). Se lasă piesele de 4—6 mm timp de 6—24 ore în fixator şi se supun, după fixare, aceluiaşi procedeu de îndepărtare a mercurului ca şi în cazul amestecului Zenker. Rezultate foarte bune s-au obţinut utilizînd amestecul recomandat de Herovici pentru studiul ganglionilor la paciente cu cancer de col uterin: alcool 96°, 65 ml, cloroform, 20 ml, formol concentrat, 10 ml, acid acetic, 5 ml. Fixarea poate fi prelungită pînă la 48 ore.

În funcţie de dimensiunea piesei, urmează trei băi de alcool (alcool 96°, 1—2 ore, alcool absolut, 2—6 ore, alcool absolut, 2—4 ore), două băi de xilol, de cîte 3 ore fiecare, apoi două băi de parafină, de cîte 6 ore fiecare, după care urmează includerea. Se execută secţiuni de 4—6 microni, care se colorează de obicei cu hematoxilină-eozină, tricrom Van Gieson, verde metil-pironină Brachet şi impregnaţie argentică Gomori. În funcţie de împrejurări, se execută şi alte coloraţii.

PRINCIPALELE TEHNICI DE COLORAŢIE ÎN STUDIUL HISTOLOGIC AL GANGLIONILOR LIMFATICI

Coloraţia cu hemalaun-eozină

HEMALAUN HARRIS — 1) Se dizolvă 1 g hematoxilină în 10 ml alcool absolut; 2) 20 g alaun de potasiu se dizolvă în 200 ml apă distilată, încălzindu-se pînă la fierbere pentru dizolvare completă; 3) după 24 ore, cele două soluţii se amestecă şi se adaugă 0,5 g oxid roşu de mercur, încălzind pînă la fierbere, după care se răceşte brusc în baie de apă; 4) după 24 ore, se filtrează.

Eozina: 0,5 g eozină + 0,5 g eritrozină se dizolvă în 100 ml apă distilată.

Tehnica

Hemalaun, 3—5 minute

Spălare în apă de robinet pînă la virare la violet, 3—5 minute, (eventual o baie în apă litinată, după care se spală din nou).

Diferenţiere rapidă (cîteva secunde) în alcool clorhidric dacă este necesar.

Spălare în apă de robinet

Soluţia de eozină, 30 secunde—1 minut

Spălare în apă de robinet

Deshidratare în alcooli, clarifiere în xilol (ultimul fenicat), montare în balsam de Canada.

Tricrom Van Gieson pentru fibre colagene

Hematoxilină Weigert. Soluţia A: soluţie 1% de hematoxilină în alcool 95%, preparată din soluţie maturată 10%. Soluţia B: clorură ferică 29%, 4 ml, acid clorhidric oficinal, 1 ml, apă distilată pînă la 100 ml (se foloseşte după 24 ore) În momentul colorării, la cîţiva ml soluţie A se adaugă cîteva picături soluţie B, pînă cînd amestecul ia o culoare violet-închisă, fiind siropos şi opac.

Picrofucsina. Soluţie apoasă saturată de acid picric, 90 ml, soluţie de fucsină acidă 1%, 10 ml.

Tehnica

1. Colorare cu hematoxilină Weigert 5 minute.
2. Diferenţiere rapidă în alcool clorhidric 1% (în general pînă nu apar nouraşi de colorant, dar fără a decolora prea intens preparatul).
3. Spălare rapidă în apă distilată pentru întreruperea diferenţierii.
4. Virare în apă litinată pînă la apariţia coloraţiei violete.
5. Spălare în apă distilată.
6. Colorare cu picrofucsină, 1 minut.
7. Spălare, deshidratare, clarifiere, montare.

Nucleii apar coloraţi în negru-violet, citoplasma în galben, fibrele colagene în roşu.

Impregnaţia argentică Gomori

Nitrat de argint amoniacal. Soluţie nitrat de argint 10%, 100 ml, hidroxid de potasiu 10%, 2 ml; se adaugă cu pipeta amoniac concentrat pînă cînd precipitatul brun, format prin amestecarea celor două soluţii, va dispare. În continuare, se adaugă, cu pipeta, soluţie de nitrat de argint pînă cînd precipitatul format de aceste picături se dizolvă cu oarecare greutate la agitare iar soluţia nu mai are miros de amoniac.

Tehnica

1. Hipermanganat de potasiu 0,5—1%	1—3 minute
2. Spălare în apă de robinet	3 minute
3. Tratare cu metabisulfit de potasiu 1—3%	1 minut
4. Spălare în apă de robinet	3—5 minute
5. Tratare cu alaun de fier amoniacal (cristale violete)	1 minut
6. Spălare rapidă în apă de robinet	
7. Spălare în apă distilată	
8. Nitrat de argint amoniacal	1—3 minute
9. Spălare rapidă în apă distilată	
10. Reducere în formol 1% pînă cînd secţiunea se înnegreşte (cîteva secunde — 1 minut)	

11. Spălare rapidă în apă de robinet pentru întreruperea reducerii
12. Tratare cu hiposulfit de sodiu 5% — 5 minute
13. Spălare rapidă în apă de robinet
14. Deshidratare, clarifiere, montare în balsam

Fibrele reticulare apar negre, iar cele colagene de culoare brună.

Colorația verde metil-pironină (după Brachet-Kurnick)

Secțiuni din piese fixate în Carnoy, alcool 96°, A.F.A.

Pironină Y, soluție apoasă, spălată cu cloroform în pîlnie de separație pînă cînd cloroformul devine incolor. *Verde de metil*, soluție apoasă 2%, spălată în aceleași condiții. Se amestecă 12,5 ml soluție pironină cu 7,5 ml soluție verde metil și 30 ml apă distilată. Pentru intensificarea colorației nucleilor, se poate dubla soluția de verde metil.

Tehnica

1. Soluție verde metil-pironină — 6 minute
2. Uscare cu hîrtie de filtru
3. Două băi de alcool n-butilic de cîte — 5 minute
4. Montare în balsam

ADN apare colorat în verde, ARN (nucleolar și citoplasmatic) în roșu.

Colorația McManus PAS pentru mucopolizaharide neutre

Reactiv Schiff (vezi pag. 15)

Tehnica

1. După deparafinare și hidratare, oxidare cu soluție apoasă 0,5% de acid periodic — 2—3 minute
2. Spălare în apă distilată — 10 minute
3. Reactiv Schiff — 10—15 minute
4. Spălare în apă de robinet — 5—10 minute
5. Colorare cu hemalaun Harris — 3—5 minute
6. Spălare în apă de robinet — 5 minute
7. Deshidratare, clarifiere, montare.

Proteinele cu conținut de mucopolizaharide neutre se colorează în diferite nuanțe de roșu purpuriu. Glicogenul se colorează mai închis.

Colorația cu albastru-alcian pentru mucopolizaharide acide

Permanganat acid: permanganat de potasiu 2,5%, 100 ml, acid sulfuric 5%, 100 ml, apă distilată, 700 ml; *albastru alcian*: acid sulfuric, 10 ml, apă distilată, 100 ml, albastru alcian, 1 g.

Tehnica

1. Soluție de permanganat acid — 10 minute
2. Spălare cu apă distilată
3. Acid oxalic 2% — 2 minute
4. Spălare cu apă distilată
2. Soluție albastru alcian — 10 minute
6. Spălare cu apă distilată
7. Soluție eozină-eritrozină 1% — 1 minut
8. Spălare cu apă de robinet
9. Deshidratare, clarifiere, montare

Glucidele cu funcție acidă (mucopolizaharide acide) apar colorate în albastru pe un fond roz.

Colorația cu albastru de toluidină

Albastru de toluidină (albastru de toluidină 1%, 20 ml, apă acedifiată 1%, 80 ml; se prepară extemporaneu).

Tehnica

1. Albastru de toluidină — 5 minute
2. Spălare rapidă în apă distilată
3. Deshidratare, clarifiere, montare

Granulațiile mastocitelor și ale polinuclearelor bazofile se colorează metacromatic în roșu-violet pe un fond albastru.

Colorația Spicer cu albastru alcian-safranină după Balogh-Csaba

Prepararea soluției colorante: 100 ml tampon Walpole (pH 1,42) preparat din 60 ml HCl n + 50 ml acetat de sodiu n, completat cu apă distilată pînă la 250 ml. Se dizolvă 0,36 g albastru alcian, 0,18 g safranină și 0,48 g alaun de fier în 100 ml tampon diluat.

Tehnica

1. Secțiuni deparafinate din piese fixate în Carnoy se colorează cu soluție albastru alcian-safranină — 10—20 minute
2. Deshidratare cu alcool butilic terțiar, clarifiere și montare în balsam de Canada.

Mastocitele tinere conțin granulații albastre în compoziția cărora intră histamina și serotonina. Pe măsura apariției heparinei, granulațiile devin safraninofile. Mastocitele mature, în care predomină heparina, prezintă granulații safraninofile.

Colorația Perls pentru fier feric

Piese fixate în formol, incluse în parafină; fixatorii acizi sau cu compuși de crom trebuie evitați.

Tehnica

1. Colorare cu soluție proaspătă de ferocianură de sodiu sau potasiu 2% și HCl 2% în părți egale — 30—60 minute
2. Spălare cu apă distilată
3. Soluție apoasă de roșu neutru 1% — 3 minute
4. Spălare cu apă de robinet
5. Deshidratare, clarifiere, montare

Fierul feric apare albastru închis, nucleii roșii.

Colorația Lillie cu fier feric pentru melanină

Piese fixate în formol sau Carnoy. Se evită fixatorii cu conținut de crom.

Tehnica

1. Tratare cu sulfat feros ($FeSO_4 \cdot 7H_2O$) 2–5% — 1 oră
2. Spălare în 4 băi de apă distilată — 20 minute
3. Tratare cu fericianură de potasiu 1% în acid acetic 1% — 30 minute
4. Spălare în acid acetic 1% — 1 minut
5. Contracolorare în picrofuxină Van Gieson — 1 minut
6. Spălare, deshidratare, clarifiere, montare

Melanina apare colorată verde închis.

STRUCTURA GANGLIONILOR LIMFATICI

ANATOMIA ȘI HISTOLOGIA

Ganglionii limfatici sînt formațiuni ovoide, de culoare brun-cenușie, cu un diametru de cîțiva milimetri, dispuși în grupuri pe traiectul vaselor limfatice; se găsesc în special la nivelul liniilor de flexiune ale membrelor, pe traiectul vaselor mari limfatice, la rădăcina mezenterului și în hilul unor organe. Suprafața lor are o mică scobitură care reprezintă hilul, iar pe secțiune, zona periferică apare mai deschisă decît zona centrală.

Înconjurați de un țesut conjunctiv lax sau adipos, ganglionii limfatici nu se palpează în condiții normale. Hipertrofia lor, produsă de cele mai variate condiții patologice, îi face accesibili clinic, devenind astfel de multe ori simptomul care atrage pentru prima dată atenția unor astfel de condiții. Mai important este însă faptul că structura lor microscopică prezintă modificări care permit recunoașterea naturii bolii — de multe ori printr-un examen citologic și aproape întotdeauna prin examen histopatologic. Acest fapt conferă o deosebită valoare practică studiului ganglionilor prin cele două metode menționate.

Cercetări mai recente, executate pe animale de laborator menținute, încă de la naștere, în condiții de strictă sterilitate (germfree animals), au arătat că — în aceste organisme — ganglionii limfatici sînt foarte mici și puțin dezvoltați structural, așa încît ceea ce histologia clasică descrie ca structură normală, reprezintă, de fapt, ganglioni limfatici supuși deja unor repetate solicitări antigenice (în special de natură microbiană) proveniți însă din organisme în perfectă stare de sănătate și, aparent, fără antecedente patologice.

Ganglionul limfatic prezintă o structură asemănătoare celorlalte organe limfoide (timus, splină, amigdale, apendice, plăci Peyer) de care se deosebește însă prin cîteva particularități morfologice bine precizate. În concepția actuală asupra bazei structurale a imunității, ganglionii limfatici formează — împreună cu splina — organele limfoide secundare sau periferice care au rolul esențial în dezvoltarea unei reacții imune, dar a căror structură capătă un aspect definitiv, funcțional, sub influența organelor limfoide primare sau centrale, în special a timusului (Fig. 1, Fig. 2).

Capsula. Țesutul limfoid este învelit de o capsulă fibroelastică care conține și fibre reticulare și uneori și fibre musculare netede. De pe fața interioară a acestei capsule, se desprind o serie de trabecule care se îndreaptă spre hil, împărțind substanța limfoidă în compartimente inegale. Aceste trabecule conjunctive sînt străbătute de vase nutritive și nervi. Pe porțiunea convexă a suprafeței ganglionului, această capsulă este străbătută de vasele limfatice aferente care pătrund în ganglion, în timp ce — la nivelul hilului, acolo unde capsula formează un nodul conjunctiv — ea este străbătută de venă și de vasele limfatice eferente, care părăsesc, la acest nivel, ganglionul, și de artera nutritivă care pătrunde în organ.

Țesutul limfoid este format dintr-o rețea de sinusuri limfatice prin care circulă limfa, rețea tapetată și susținută de celule reticuloendoteliale și celule limfoide. În funcție de abundența și dispoziția acestor celule limfoide, ganglionul prezintă o porțiune corticală, periferică, unde celulele limfoide sînt mai abundente și dispuse sub formă de foliculi, și o porțiune centrală, medulară, unde celulele limfoide, împreună cu celulele reticulare, formează cordoane dispuse printre sinusurile limfatice.

Sistemul de sinusuri limfatice este delimitat de o rețea fină de fibre reticulare care se pun în evidență prin tehnici de impregnare argentică. Aceste sinusuri sînt mai vizibile în zona subcapsulară și în cea medulară. Sub corticală, există un sistem de sinusuri marginale în care se deschid limfaticele aferente și din care pleacă rețeaua de capilare sinusoide a ganglionului. Acest sistem reprezintă locul de pătrundere a microbilor sau a celulelor tumorale. Sinusurile apar mai evidente și în medulară, fiind separate între ele de cordoane medulare; au fost denumite sinusuri lacunare medulare sau chiar căi cavernoase. Din ele limfa părăsește ganglionul pe calea vaselor eferente. Între cele două zone, rețeaua de capilare este mai strîmtă și mai puțin evidentă,

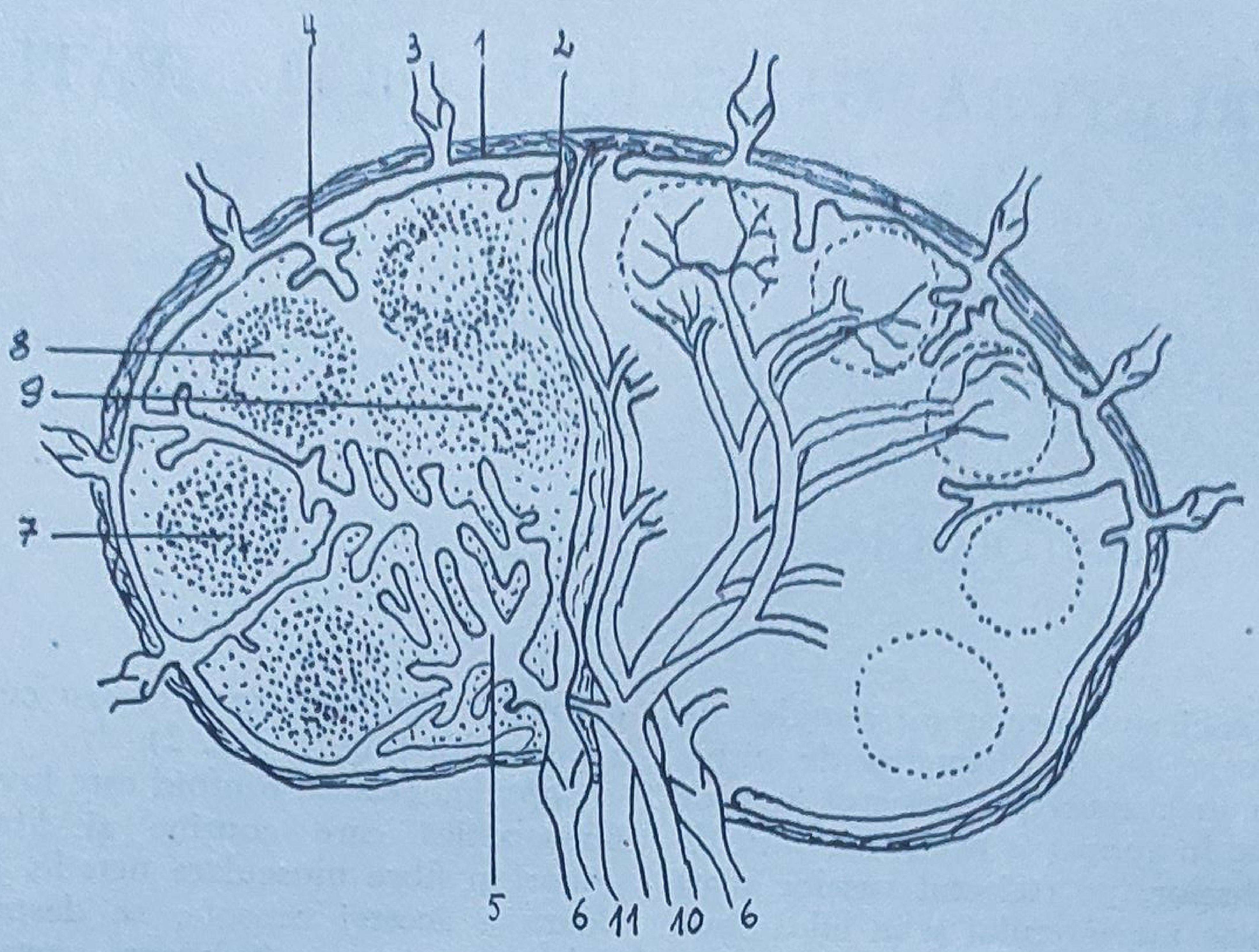


Fig. 1. Schema structurii microscopice a ganglionului limfatic.
1. capsulă, 2. sept conjunctiv, 3. vas limfatica aferent, 4. sinus marginal, 5. sinus medular, 6. vas limfatic, eferent 7. folicul primar, 8. folicul secundar, 9. zonă paracorticală, 10. arteră, 11. venă.

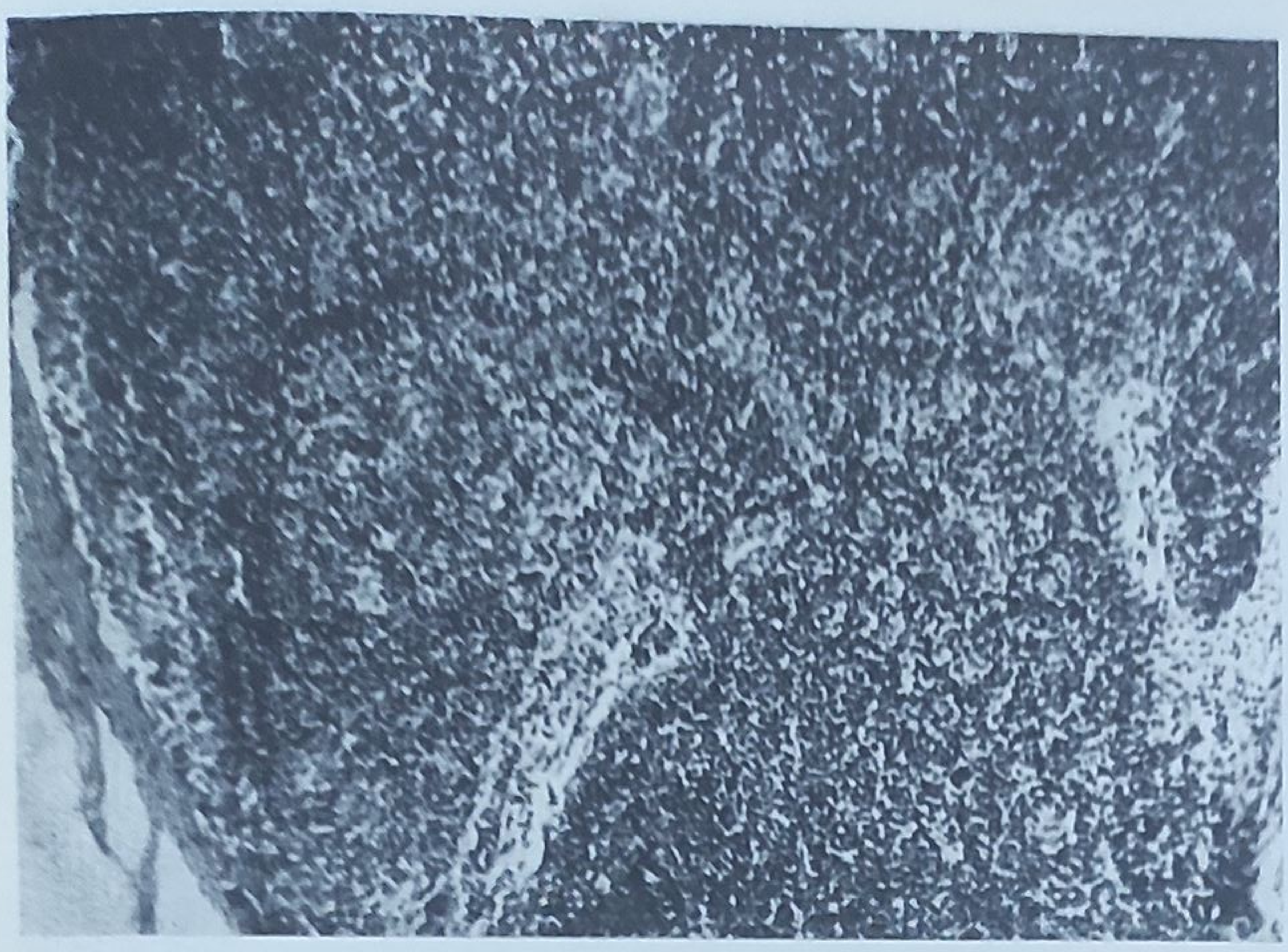
constituind şi o zonă de circulaţie mai lentă a limfei (Fig. 3).

Reţeaua de reticulină care formează peretele acestui sistem intercomunicant de sinusuri, cu aspect de labirint, este tapetată cu *celule endoteliale*, numite şi retotelii pentru a se sublinia caracterul lor de celule reticulare a căror formă diferă datorită situaţiei şi funcţiei lor. Ele sînt celule alungite, cu nucleu ovoid sau turtit, cu aspect clar, veziculos, rar nucleolat, tapetînd peretele sinusului într-un strat unic, discontinuu. Ele se continuă cu endoteliul limfaticelor aferente sau eferente.

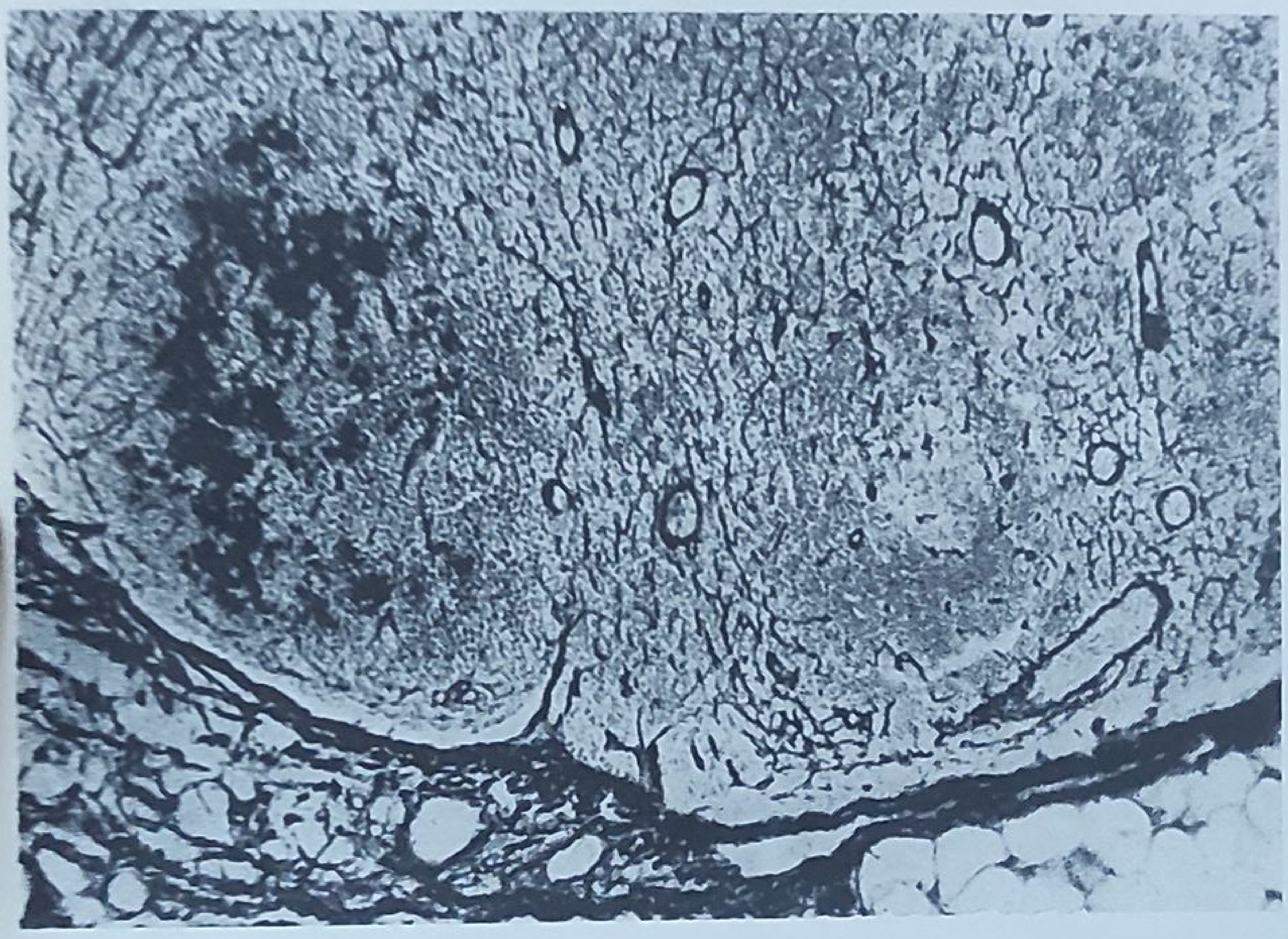
Celulele reticulare sînt dispuse în întreg ţesutul limfoid în spaţiile intersinusale, fiind mai numeroase la nivelul cordoanelor medulare şi mai rare în zona corticală. Sînt celule mari, cu nucleu clar, veziculos, conţinînd 1—2 nucleoli mici şi o citoplasmă bazofilă imprecis conturată. Prin prelungirile lor aceste celule reticulare se anastomozează formînd o reţea care dublează şi întăreşte reţeaua de fibre reticulare apărută, foarte probabil, sub acţiunea lor. Comportarea deosebită a celulelor reticulare situate la periferia foliculilor limfatici, în aşa-numita zonă paracorticală şi denumite — datorită prelungirilor lor ramificate, celule dendritice, le conferă un rol important în cursul reacţiilor imune. Mult timp s-a considerat că toate celulele reticulare din ganglion au funcţe macrofagică. Studii recente (van Furth şi col., 1970) au arătat că numai unele din aceste celule au intense proprietăţi fagocitare care să justifice apartenenţa la sistemul macrofagic. Acestea au o origine extrinsecă, provenind, ca şi macrofagele endoteliale, din monoblaste, plecate din măduva hematogenă. Asemănătoare morfologic celulelor reticulare, se diferenţiază prin exprimata lor capacitate fagocitară (fagocite mononucleate). Celulele reticulare propriu-zise, mai asemănătoare prin prioprietăţile lor fibroblastelor, formează reţeaua celulară a ganglionului şi produc fibrele reticulare; ele sînt lipsite de capacitate fagocitară exprimată şi nu au funcţie hematogenă. Întrucît nu ele, ci macrofagele proliferează în cursul reacţiilor inflamatorii, noţiunea clasică de hiperplazie reticulară a devenit improprie. Aşa cum o utilizăm în continuare desenează de fapt hiperplazia macrofagelor din ganglion şi nu a celulelor reticulare propriu-zise.

Limfocitele, elemente caracteristice ale ganglionului, sînt evidente pe întreaga suprafaţă de secţiune, fiind mai numeroase în corticală. Majoritatea lor sînt limfocite mici, rotunde, de 6—10 microni, cu citoplasmă redusă, bazofilă, înconjurînd un nucleu condensat, cu cromatină grosolană. Se întîlnesc şi celule limfoide mai mari, considerate limfocite mijlocii sau mari, cu nucleu mai puţin condensat şi citoplasmă mai abundentă.

La nivelul corticalei, limfocitele sînt grupate în noduli rotunzi, cu diametrul de 1 mm, traversaţi de o arteriolă, numiţi foliculi limfoizi. Cînd au o structură omogenă, fiind constituiţi numai din limfocite mici, aşa cum se întîlnesc imediat după



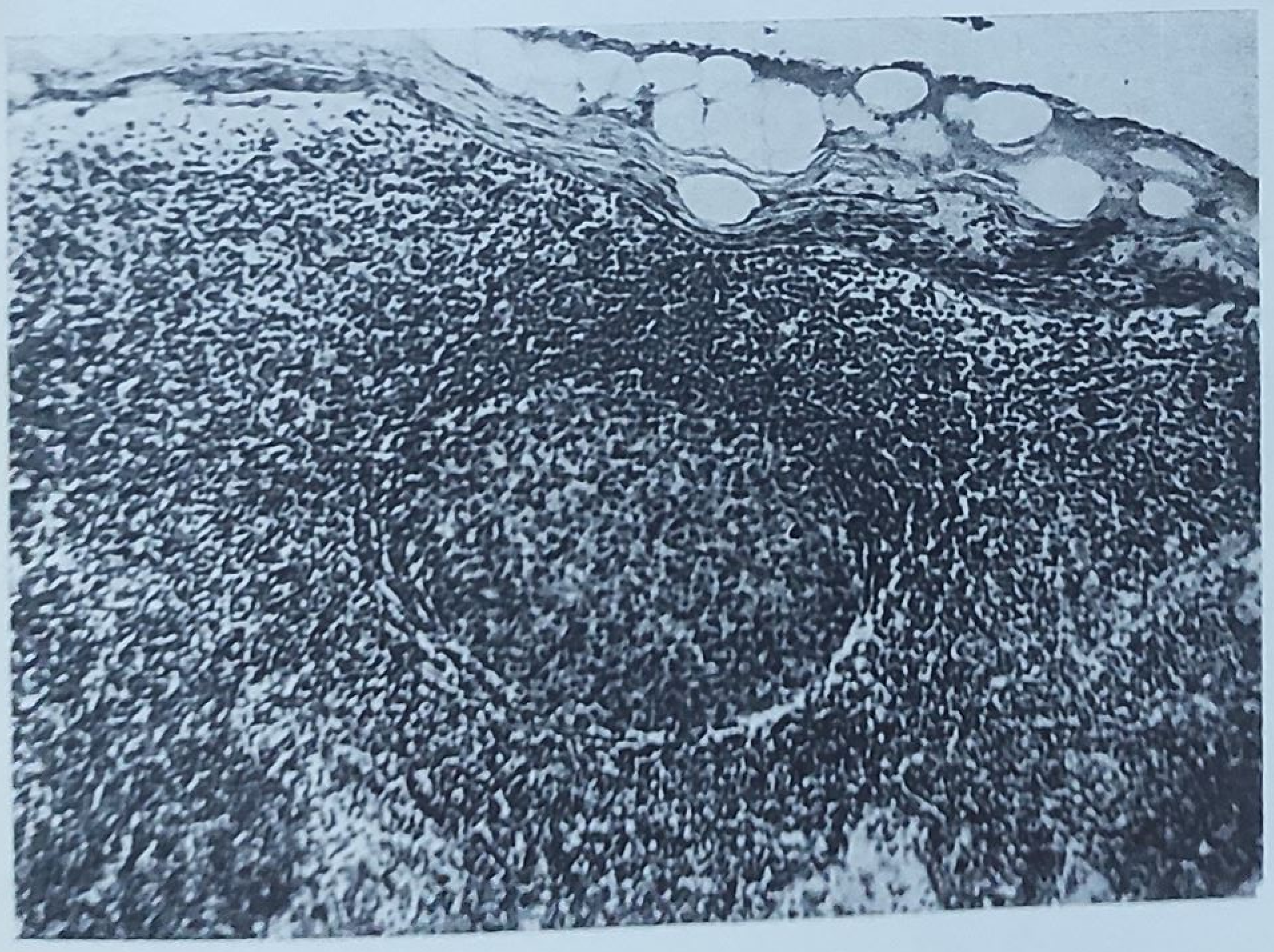
◀ FIG. 2 Aspectul microscopic al ganglionului limfatic. Colorație hematoxilină-eozină (H-E), 8×10.



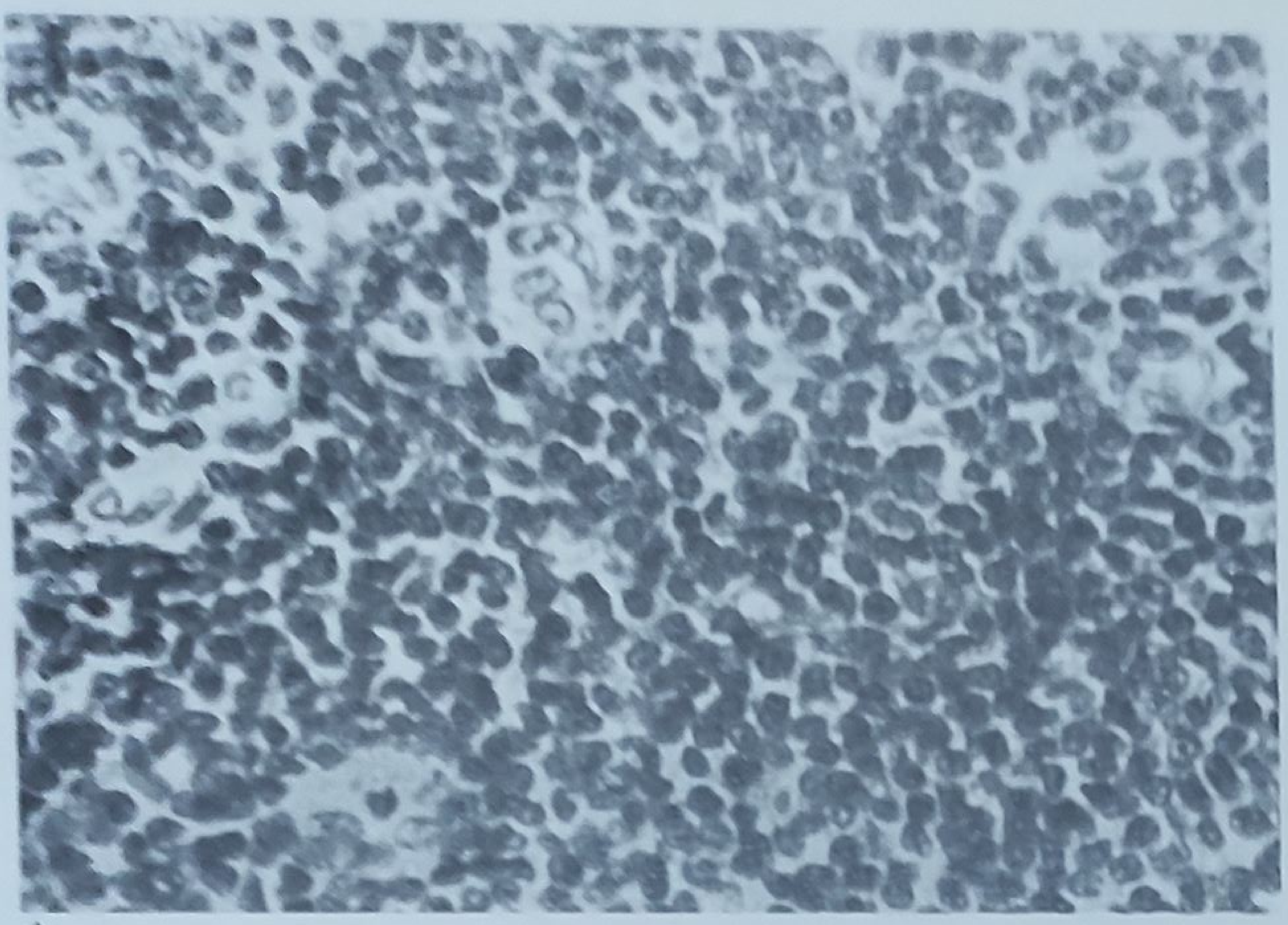
◀ FIG. 3 Sistemul de capilare sinusoide limfatice din ganglion pus în evidență de rețeaua de reticulină. Impregnație argentică Gomori. 8×10.

▼ FIG. 4 Foliculi primari. H-E, 8×10





◀ FIG. 5 Foliculi secundari. H-E, 8×10



▲
FIG. 6 Zona paracorticală: numeroase celule limfoide dispuse în jurul venulelor postcapilare. H-E, 40×10

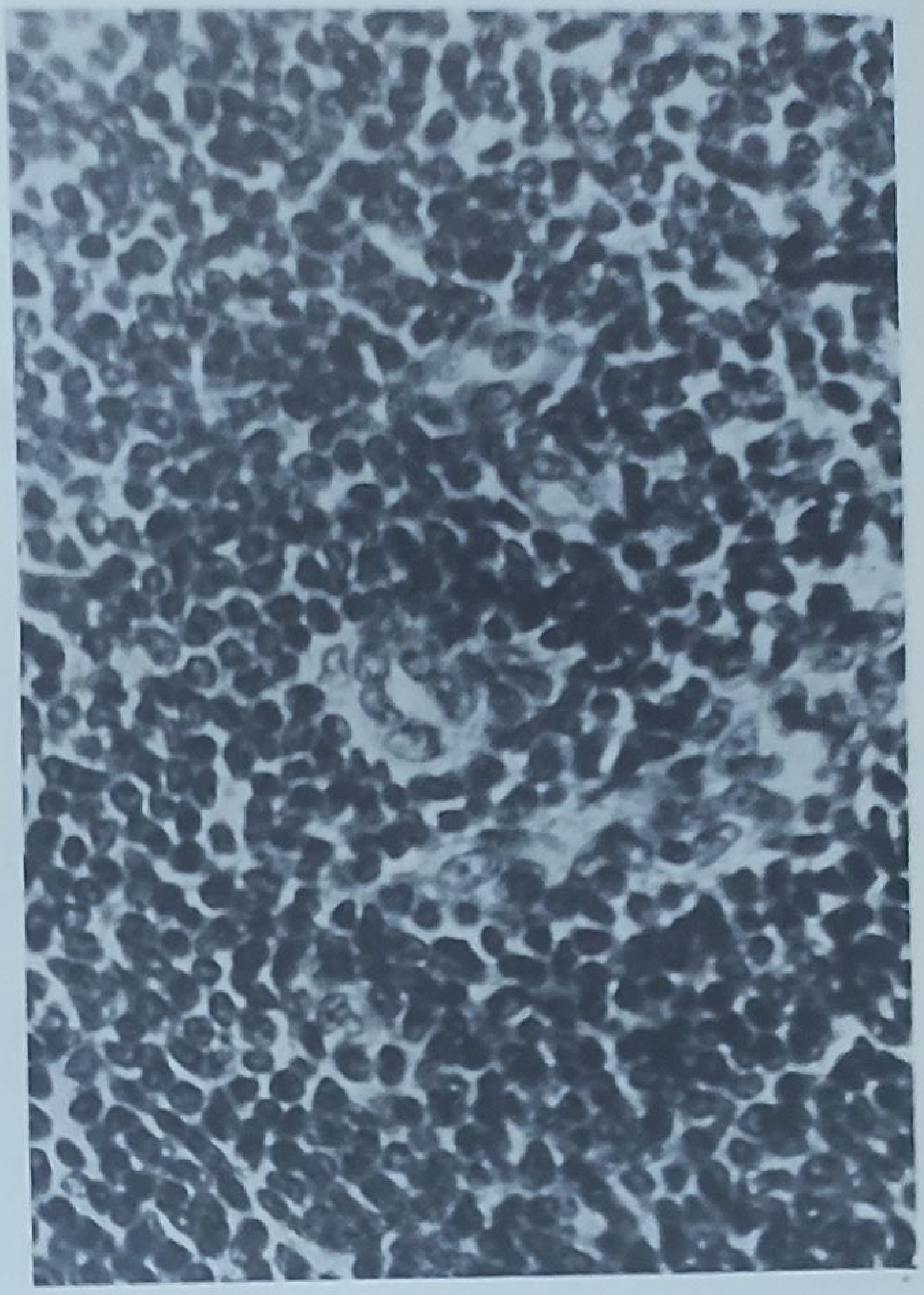
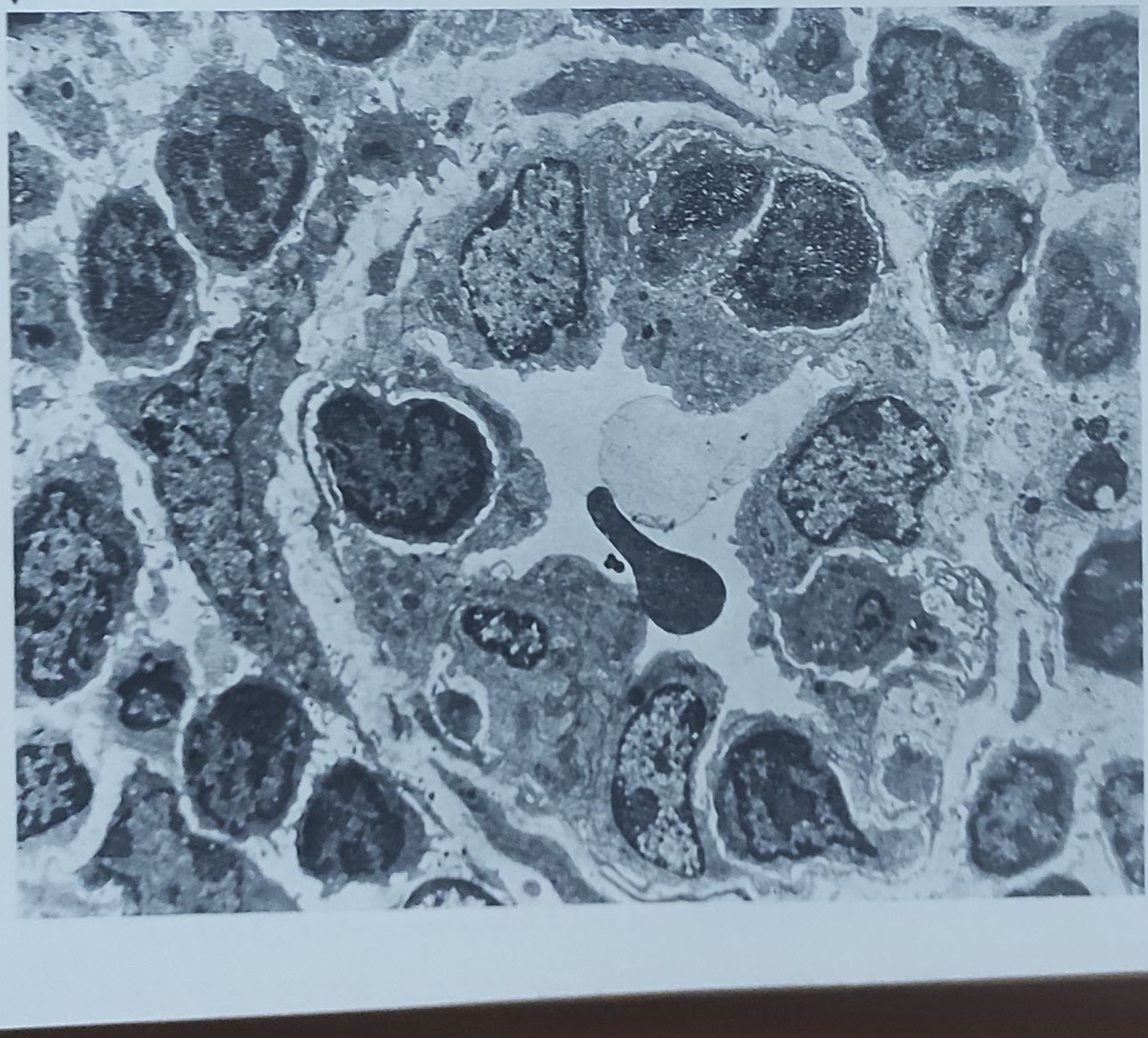
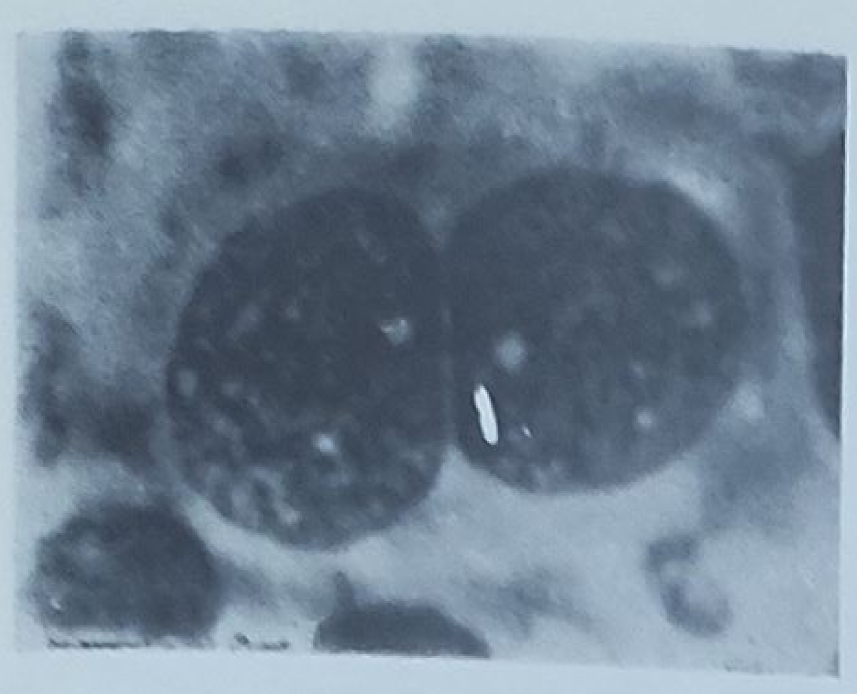


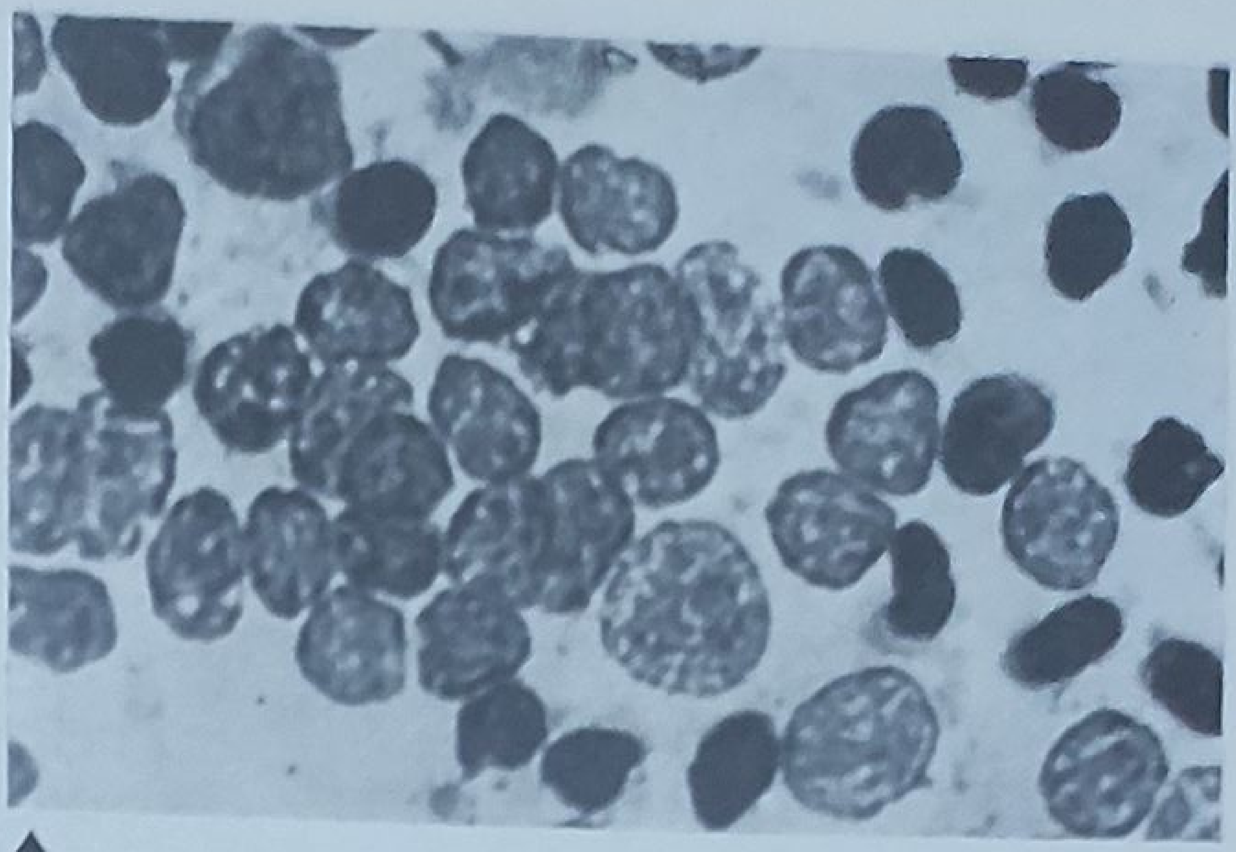
FIG. 7 Venule postcapilare prevăzute cu endoteliu caracteristic de formă cubică. H-E, 40×10 ▶

FIG. 8 Imagine electronooptică a venulelor postcapilare. Se observă traversarea lor de către limfocite (după Dr. Elena Gabrielescu, Inst. Victor Babeş, Bucureşti).
▼

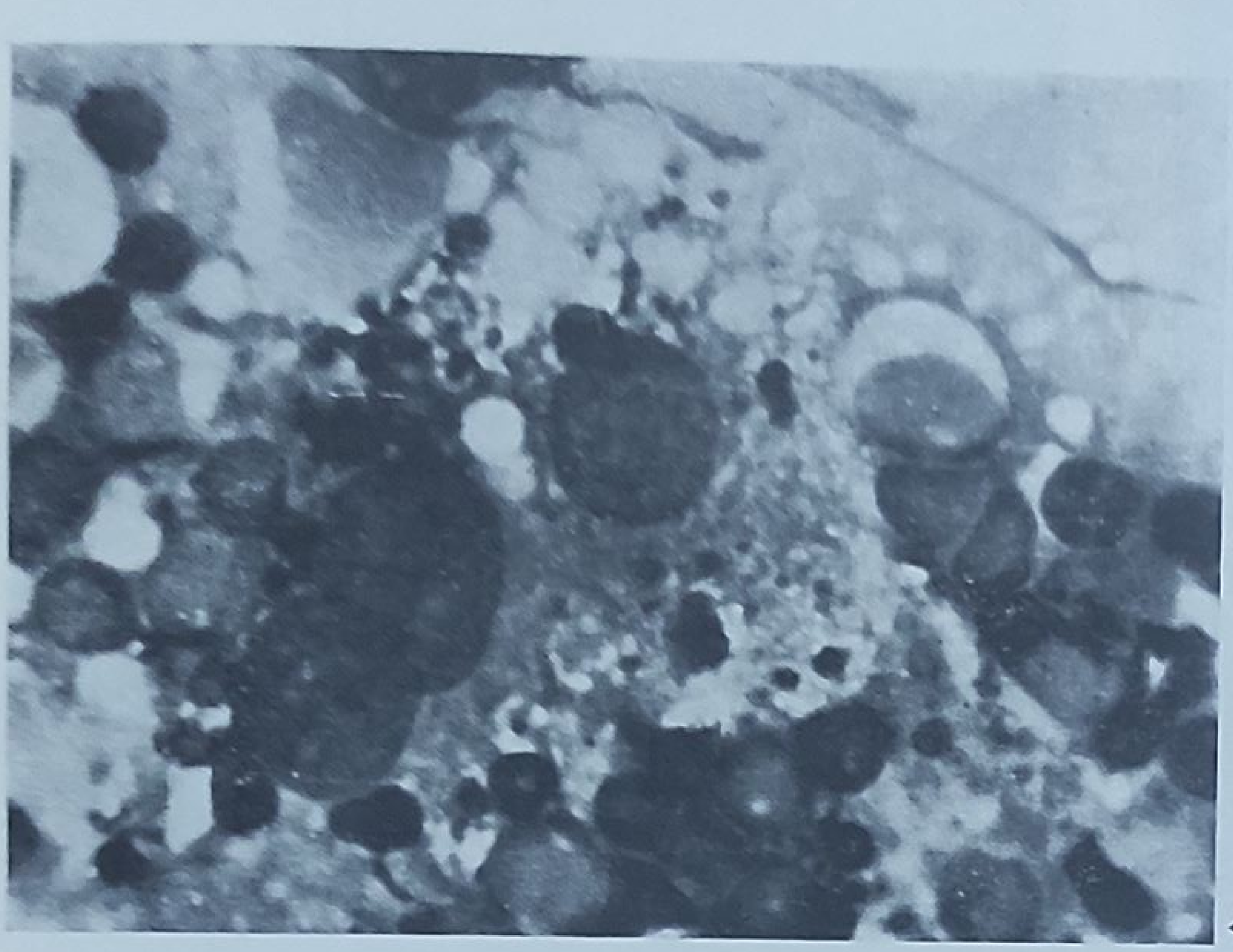




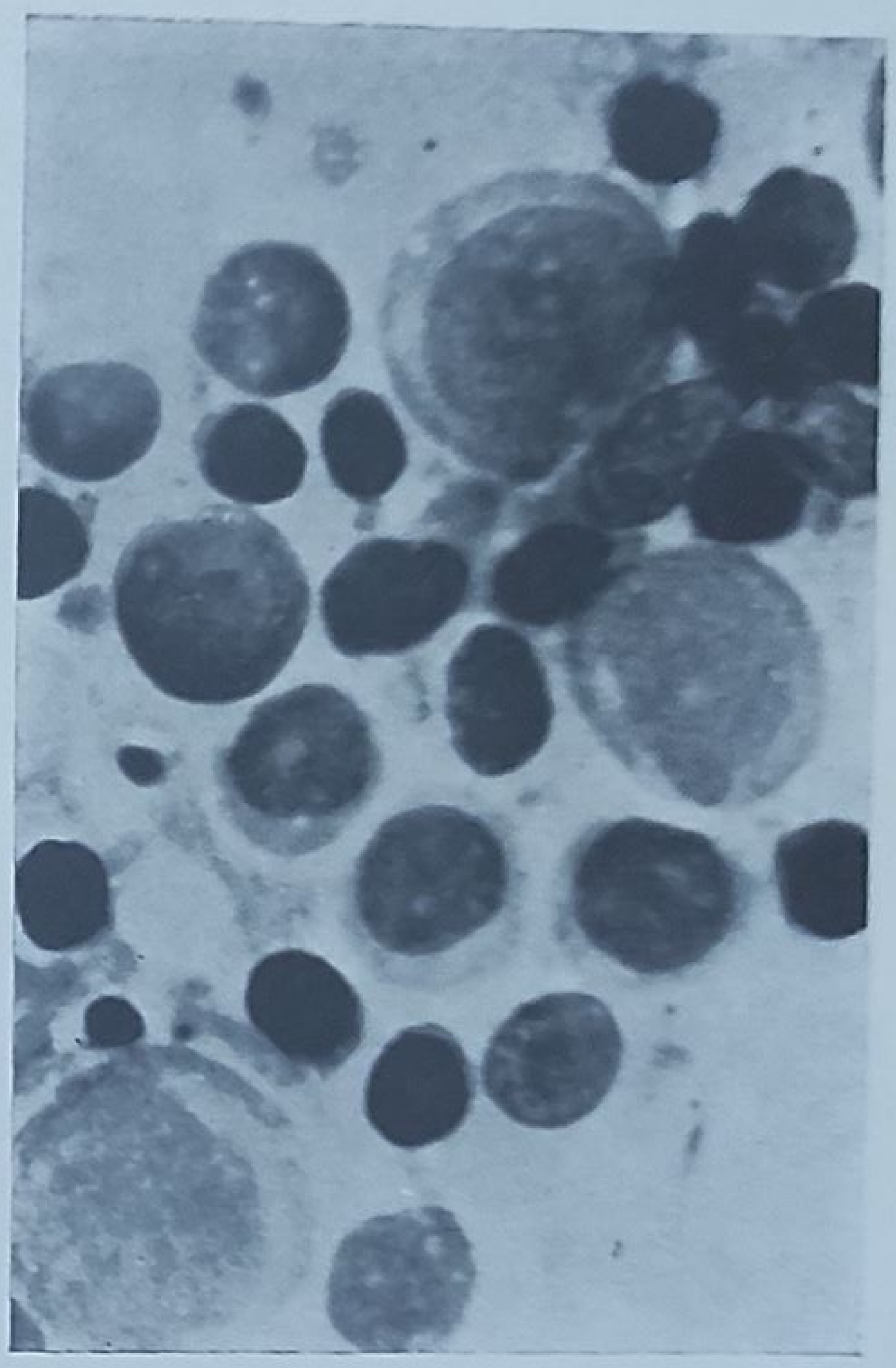
◀ FIG. 13 Celulă reticulară mare.



▲ FIG. 14 Celule reticulare mici.



◀ FIG. 15 Macrofag.

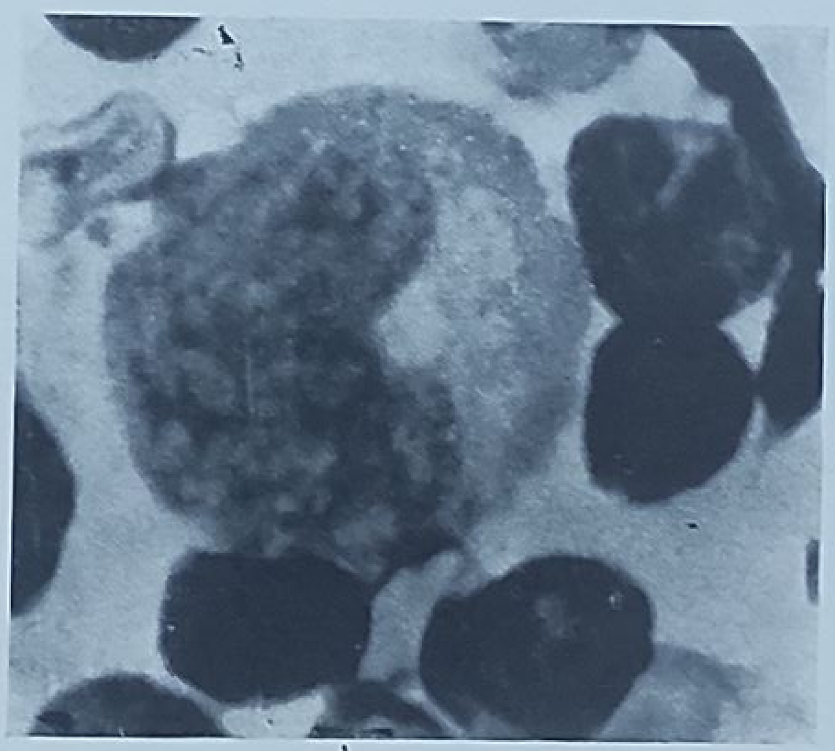


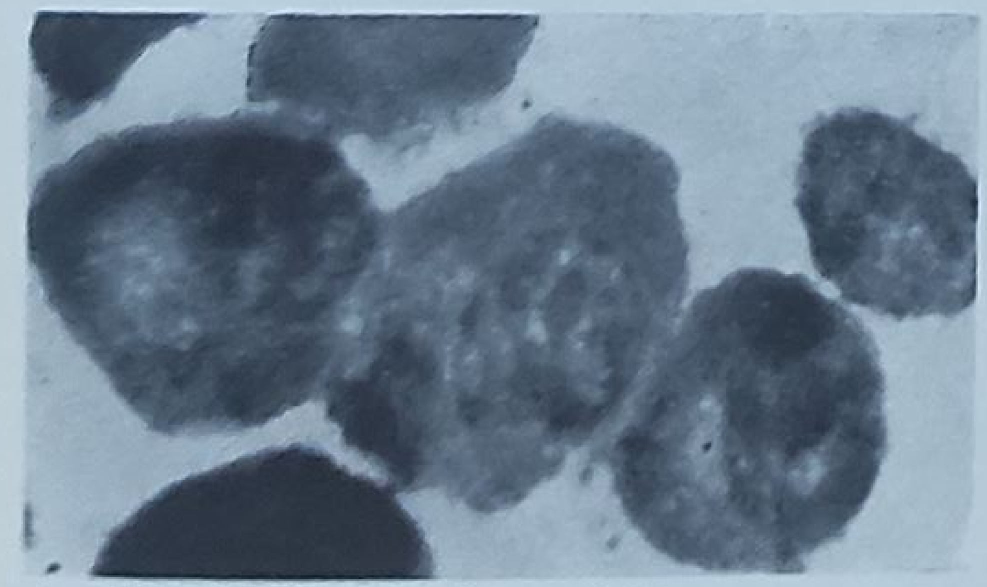
▲ FIG. 18 Limfoblaşti, limfocite mari, mijlocii şi mici.



◀ FIG. 16 Histiocit.

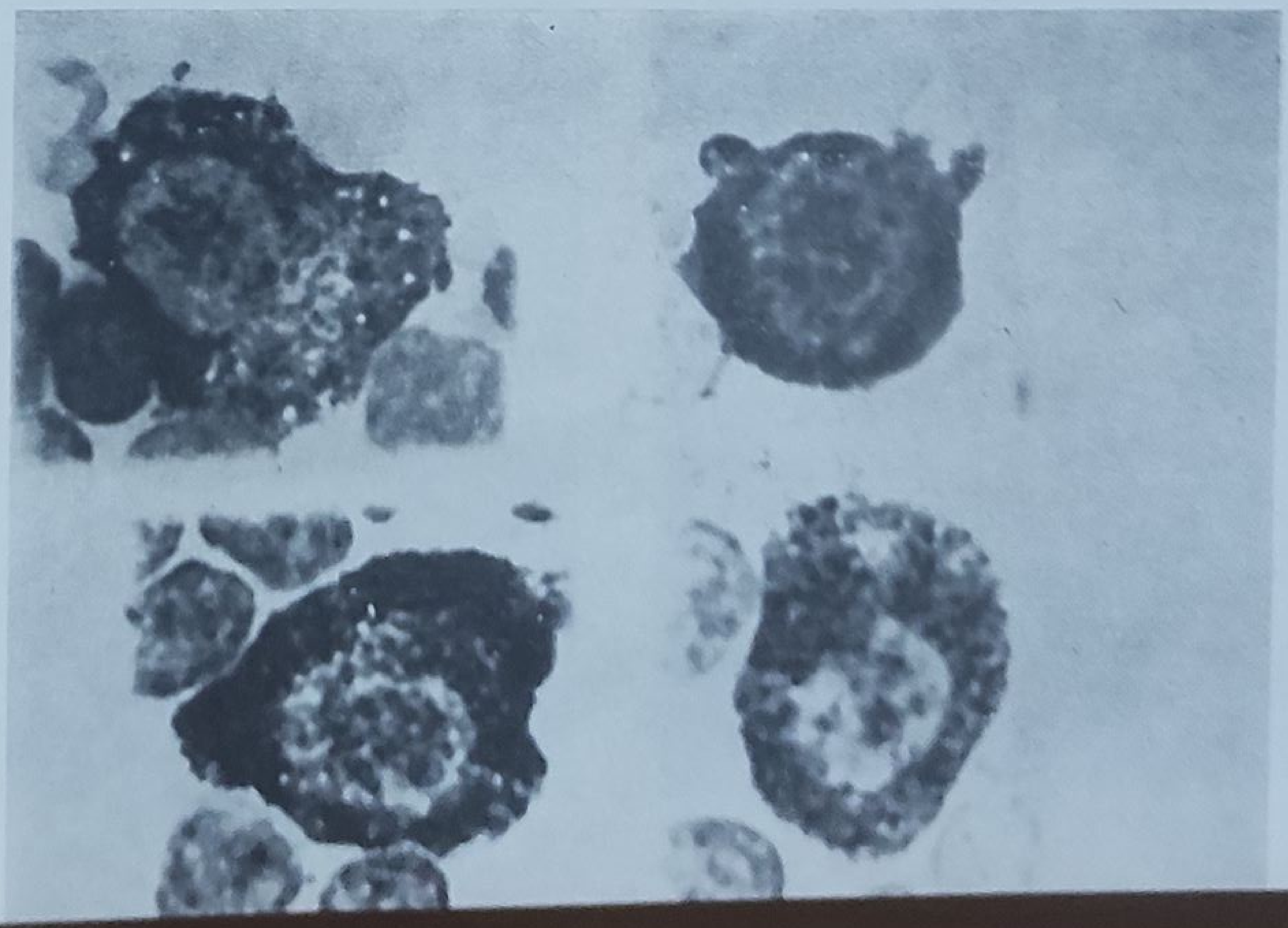
▼ FIG. 17 Monocit.

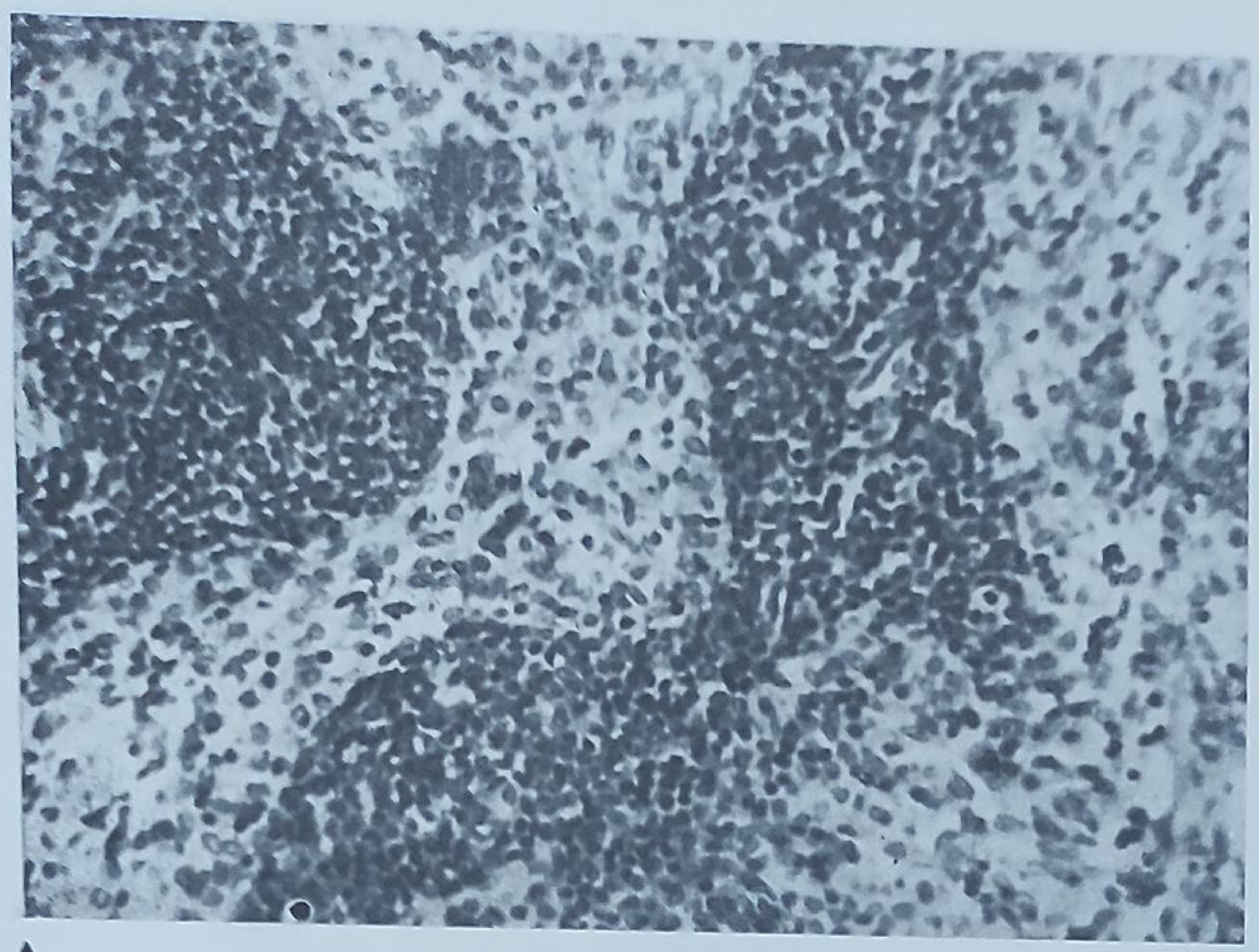




▲ FIG. 19 Plasmocite adulte.

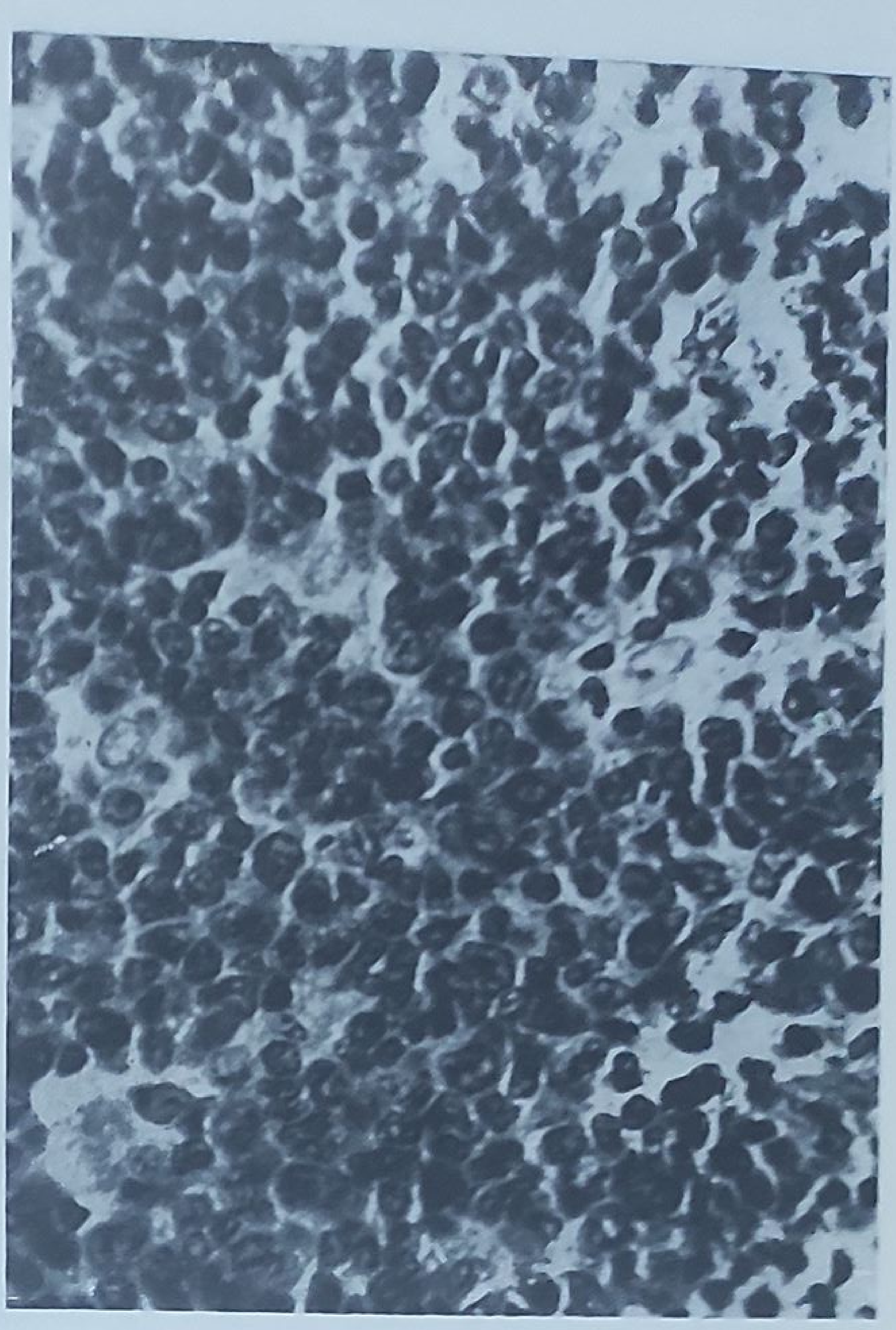
FIG. 20 Mastocite. ▶

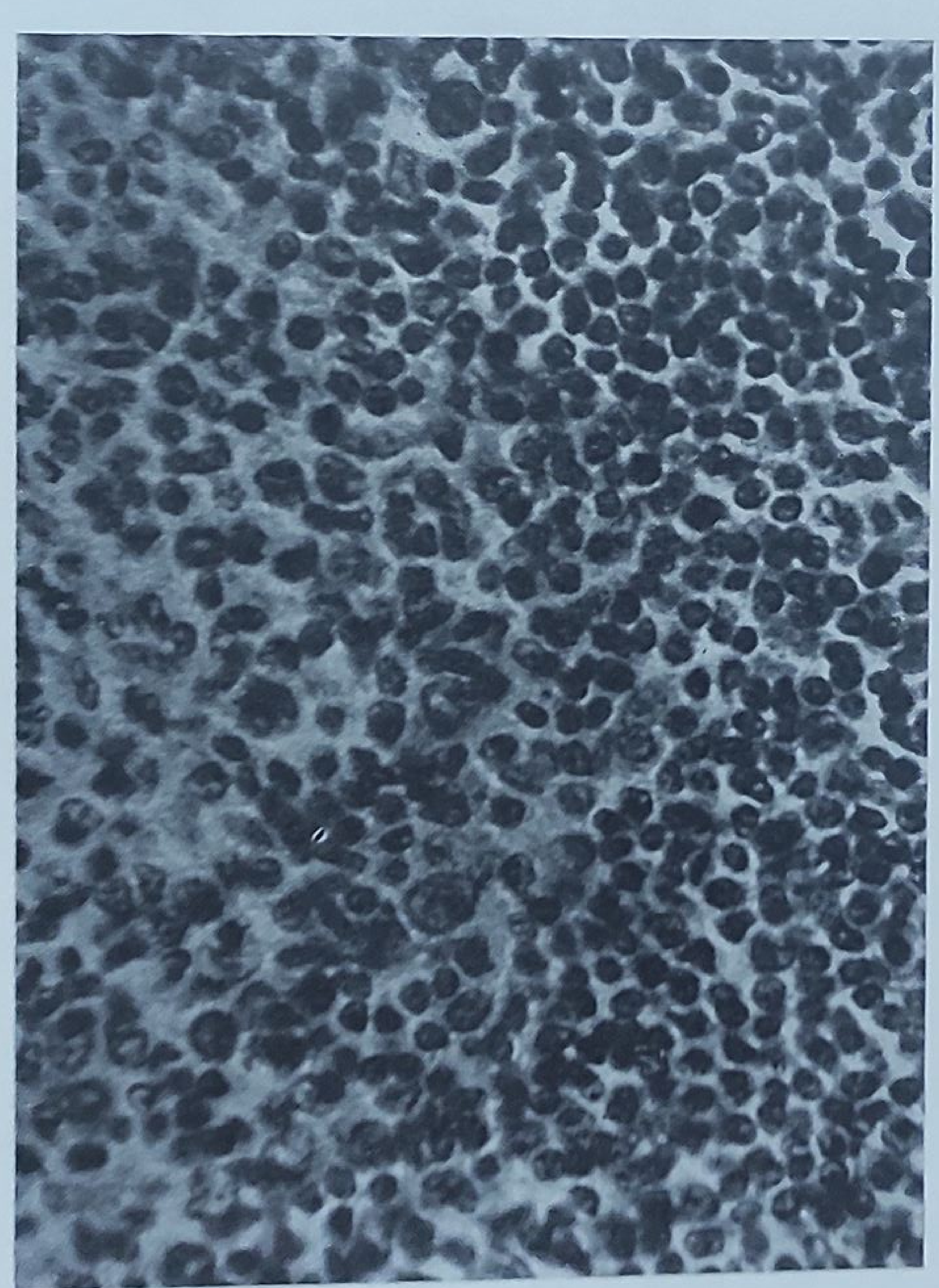




▲
FIG. 22 Histiocitoza sinusală. H-E, 20×10

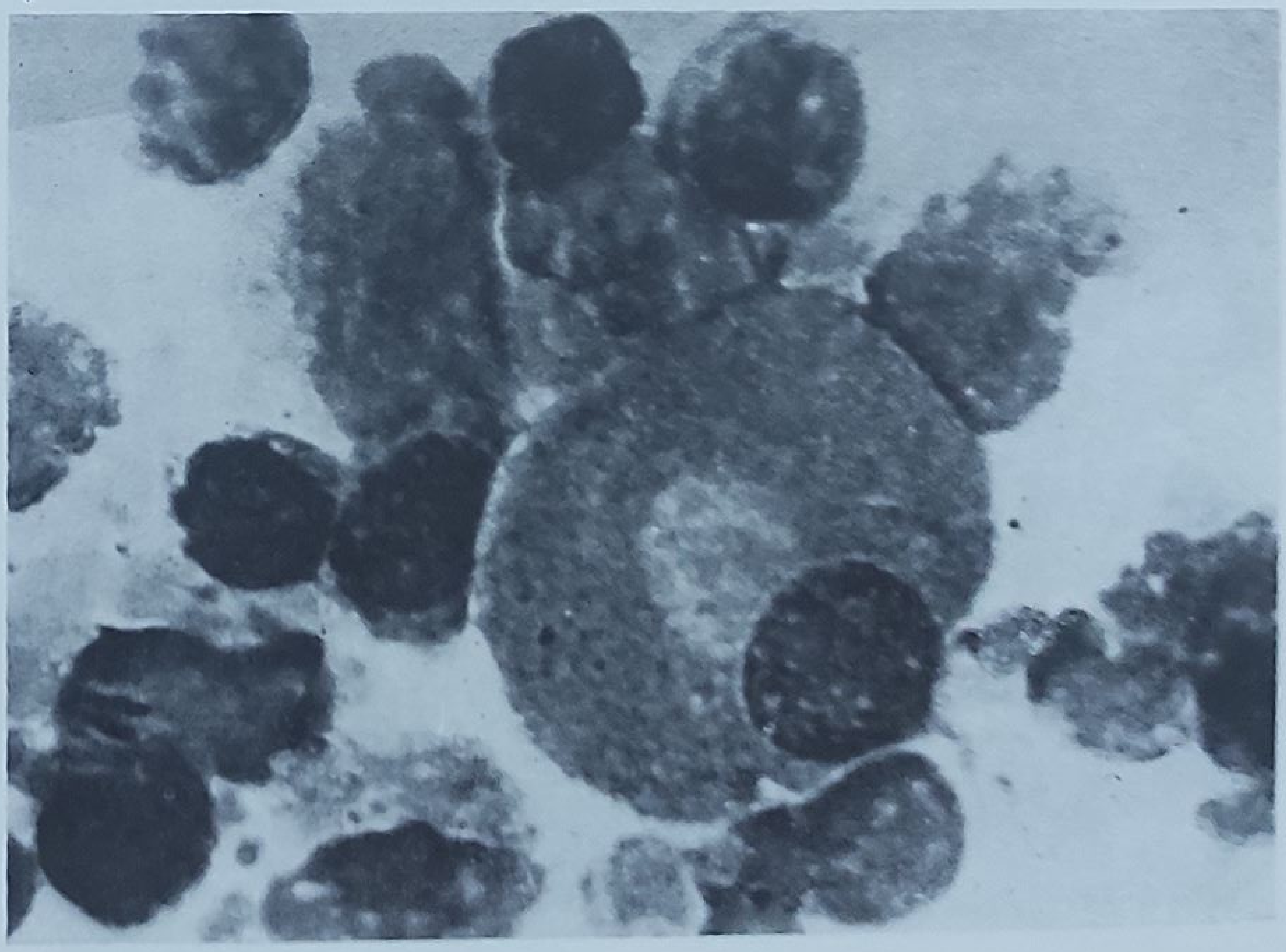
FIG. 23 Hipertrofia celulelor histiocitare din zona paracorticală (histiocitoza paracorticală). H-E, 40×10 ▶

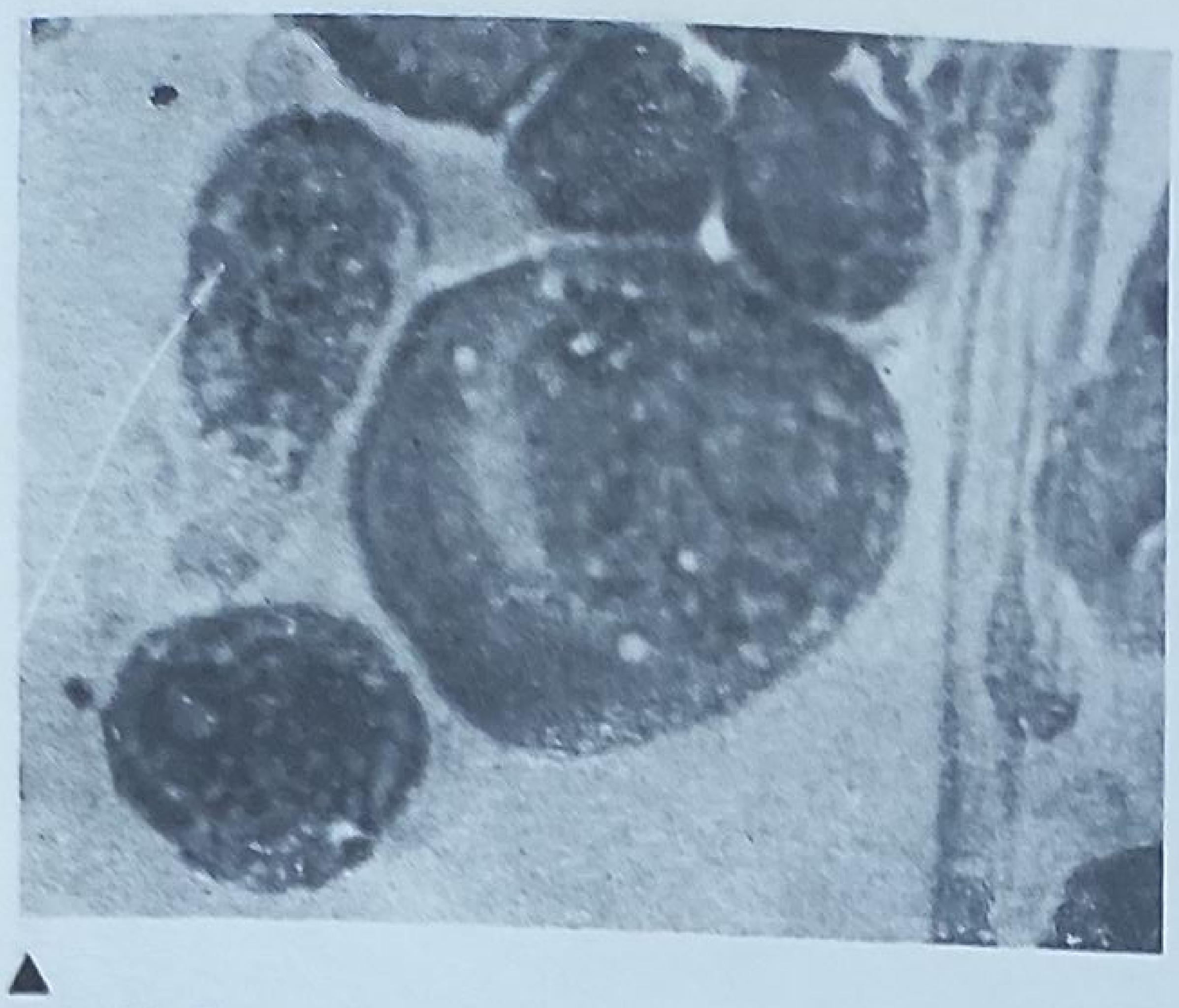




◀ FIG. 24 Fenomene de transformare blastică a limfocitelor din zona paracorticală: celule mari cu caracter limfoblastic, nucleolate, cu citoplasmă intens bazofilă. H-E, 40×10

FIG. 25 Proplasmocit.
▼





▲
FIG. 26 Plasmoblast.

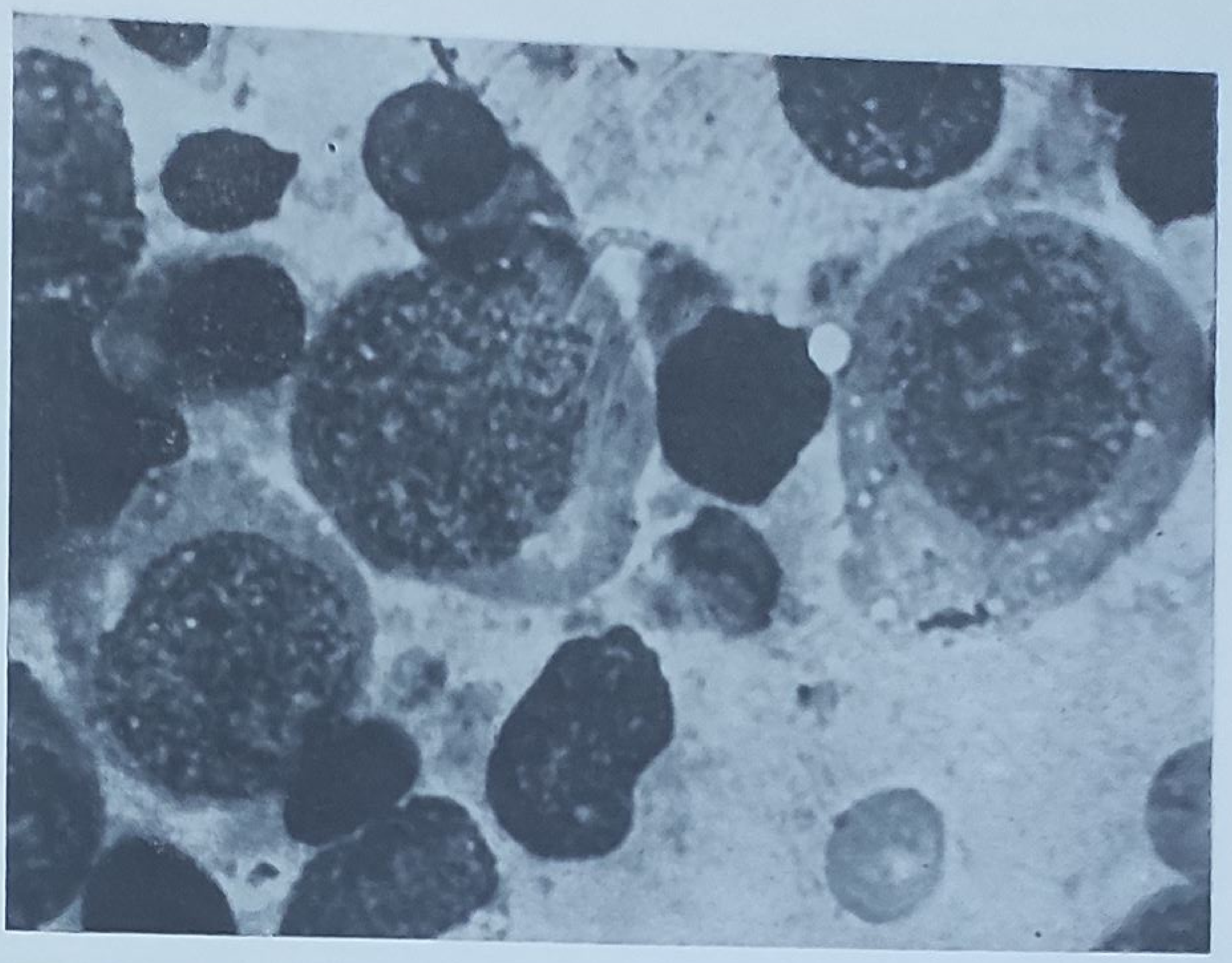
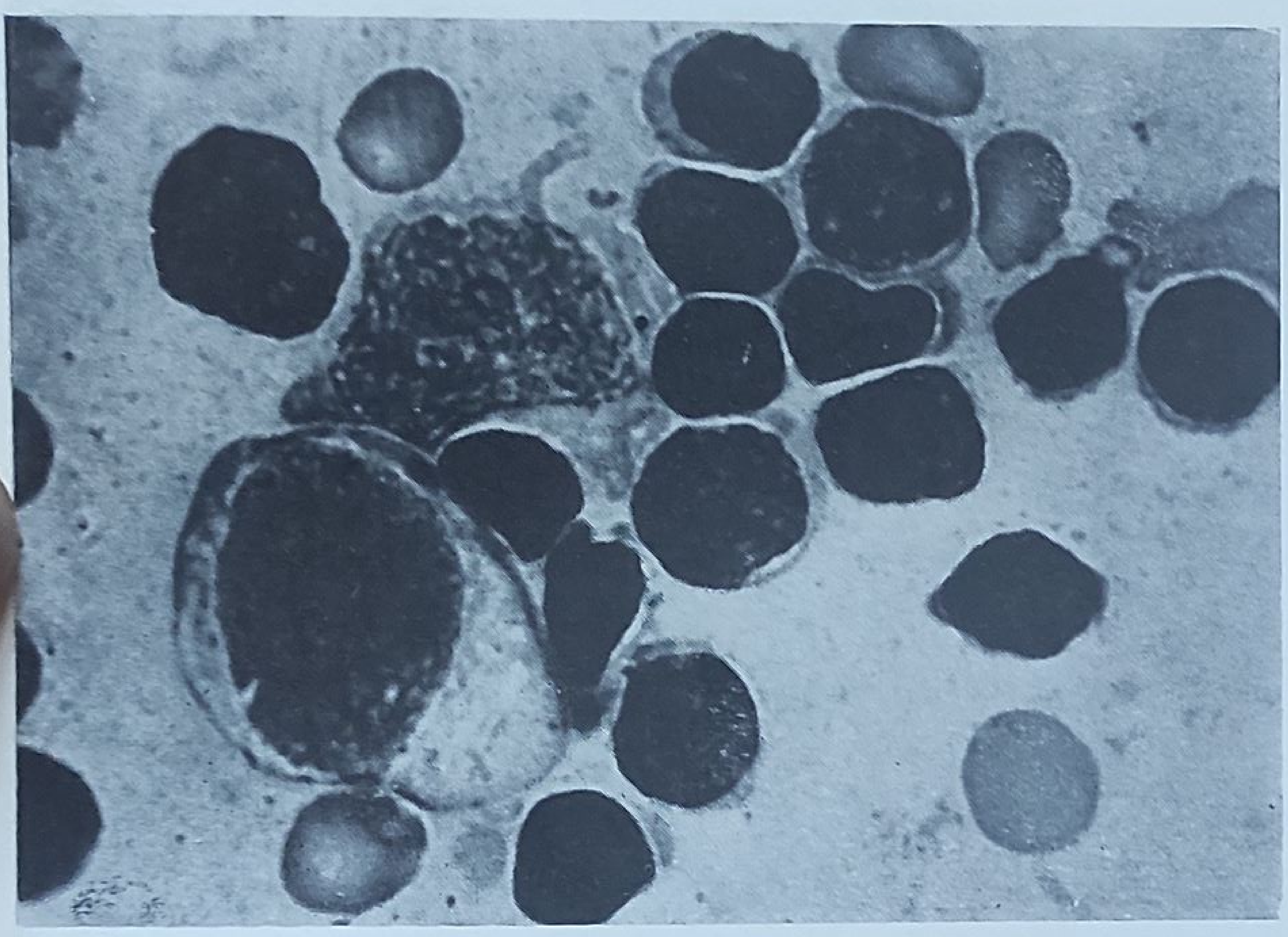
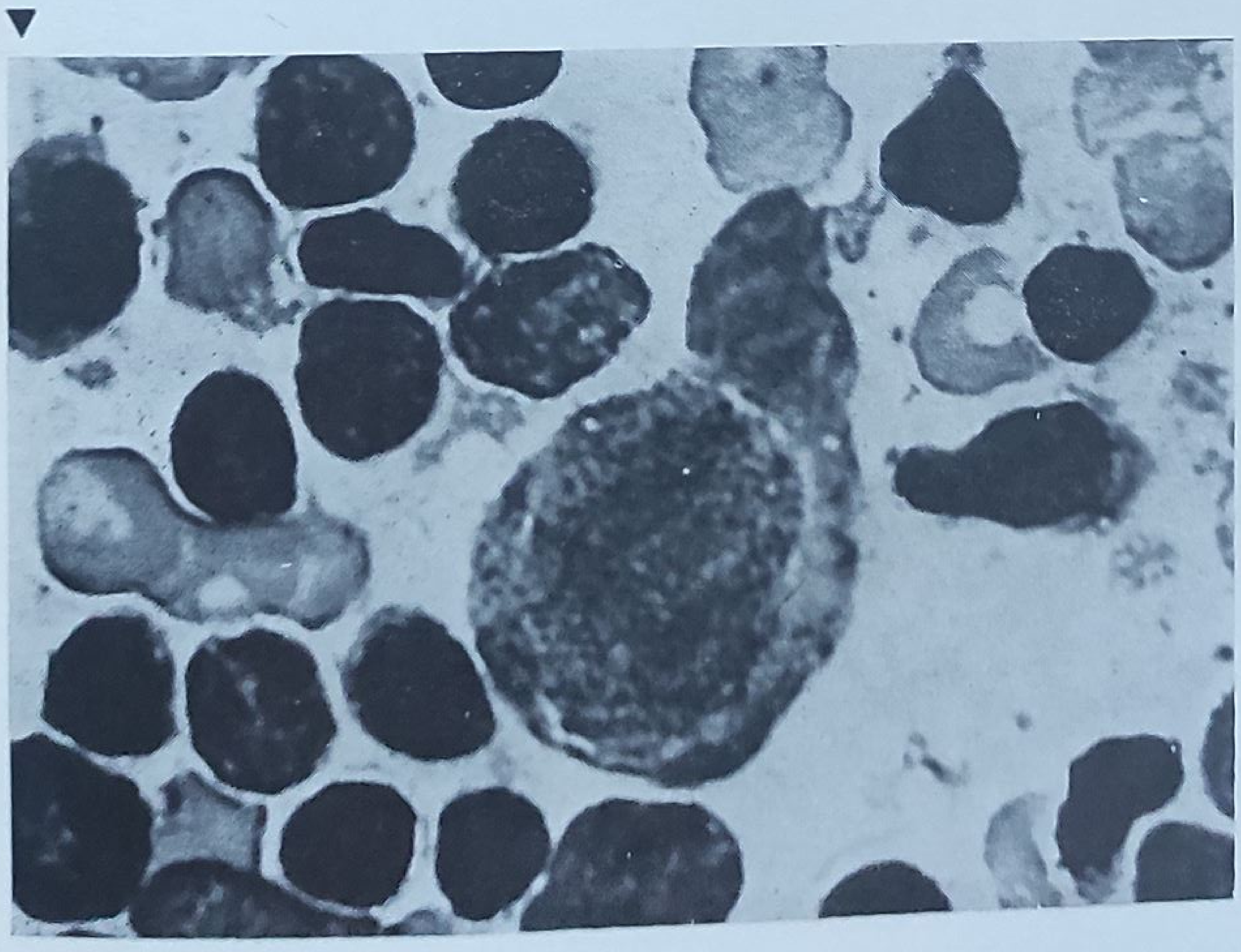


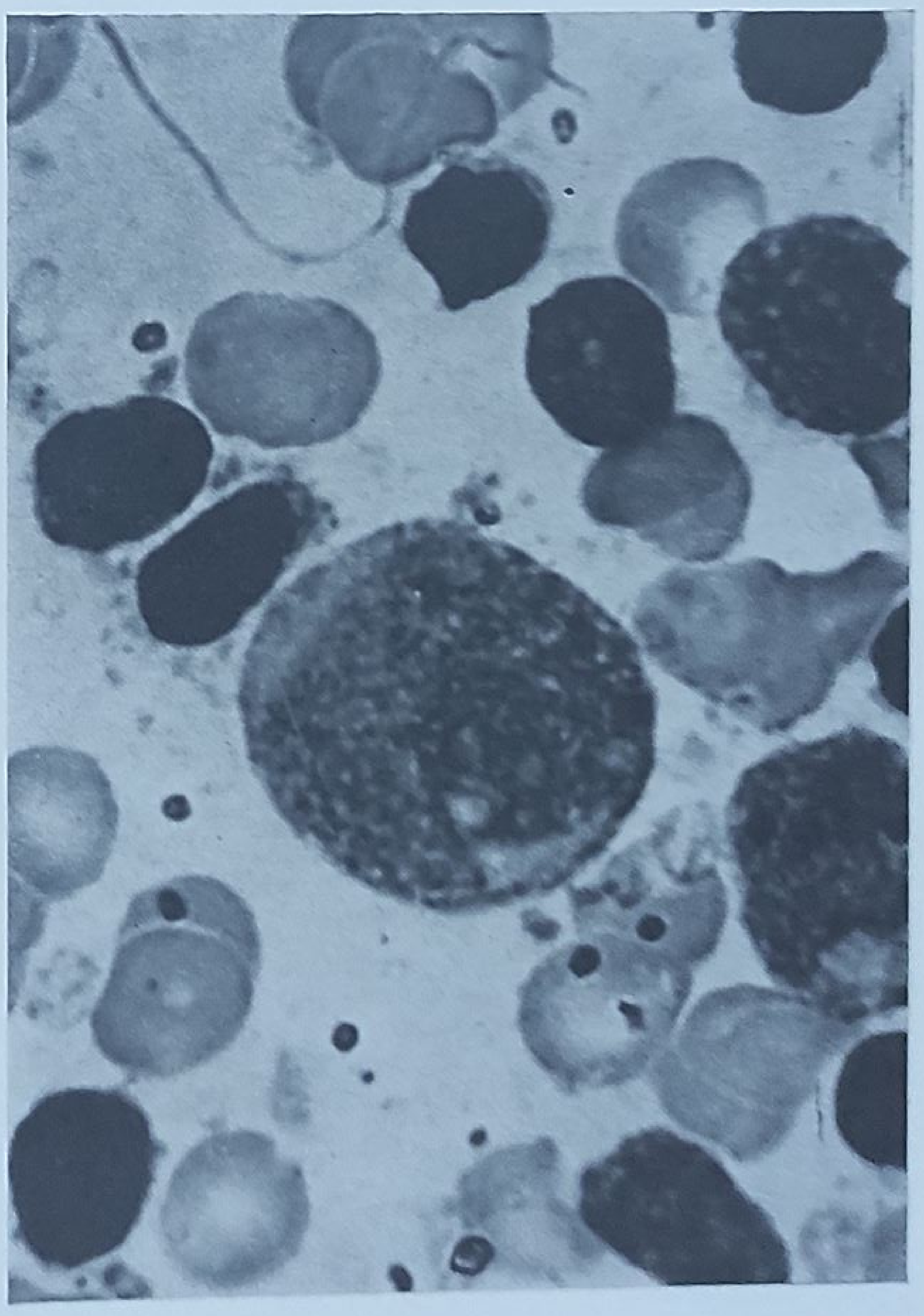
FIG. 27 Celule matcă mari cu citoplasmă palidă. ▶



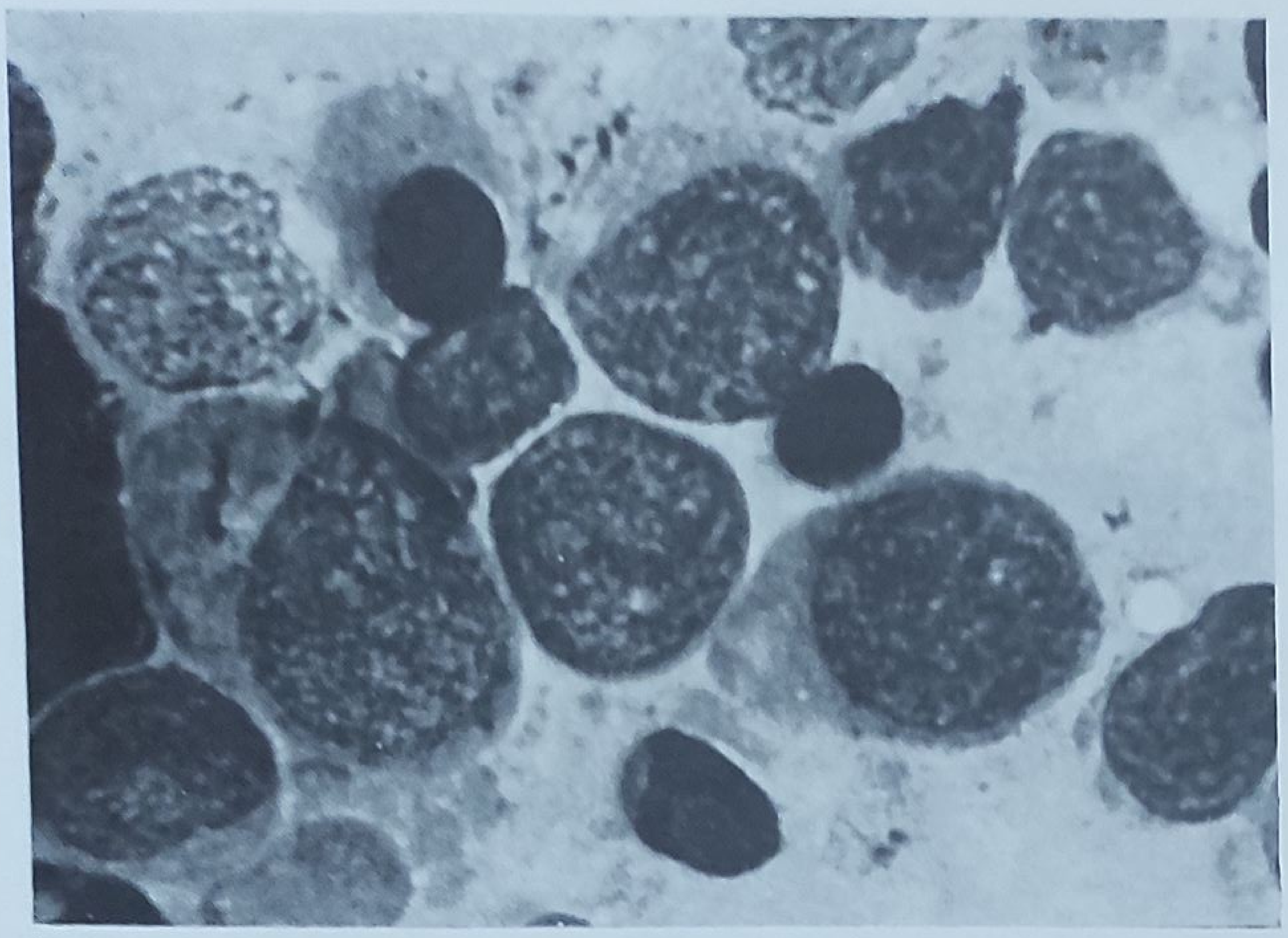
▲
FIG. 28 Celule matcă mari cu nucleu mai condensat.

FIG. 29 Celulă bazofilă mare cu citoplasmă abundentă.
▼

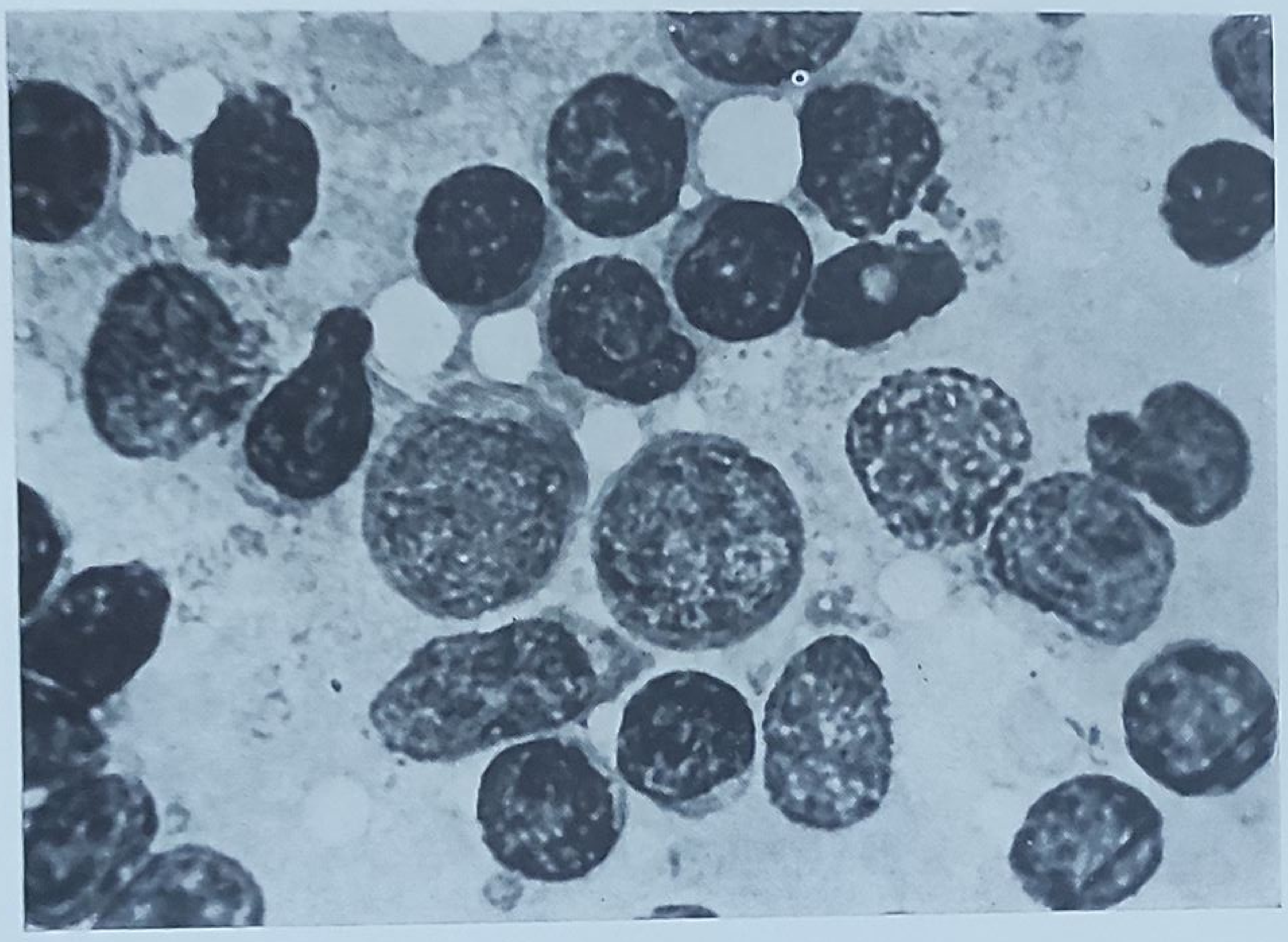




▲
FIG. 30 Celulă bazofilă mare cu nucleul ușor înfundat.

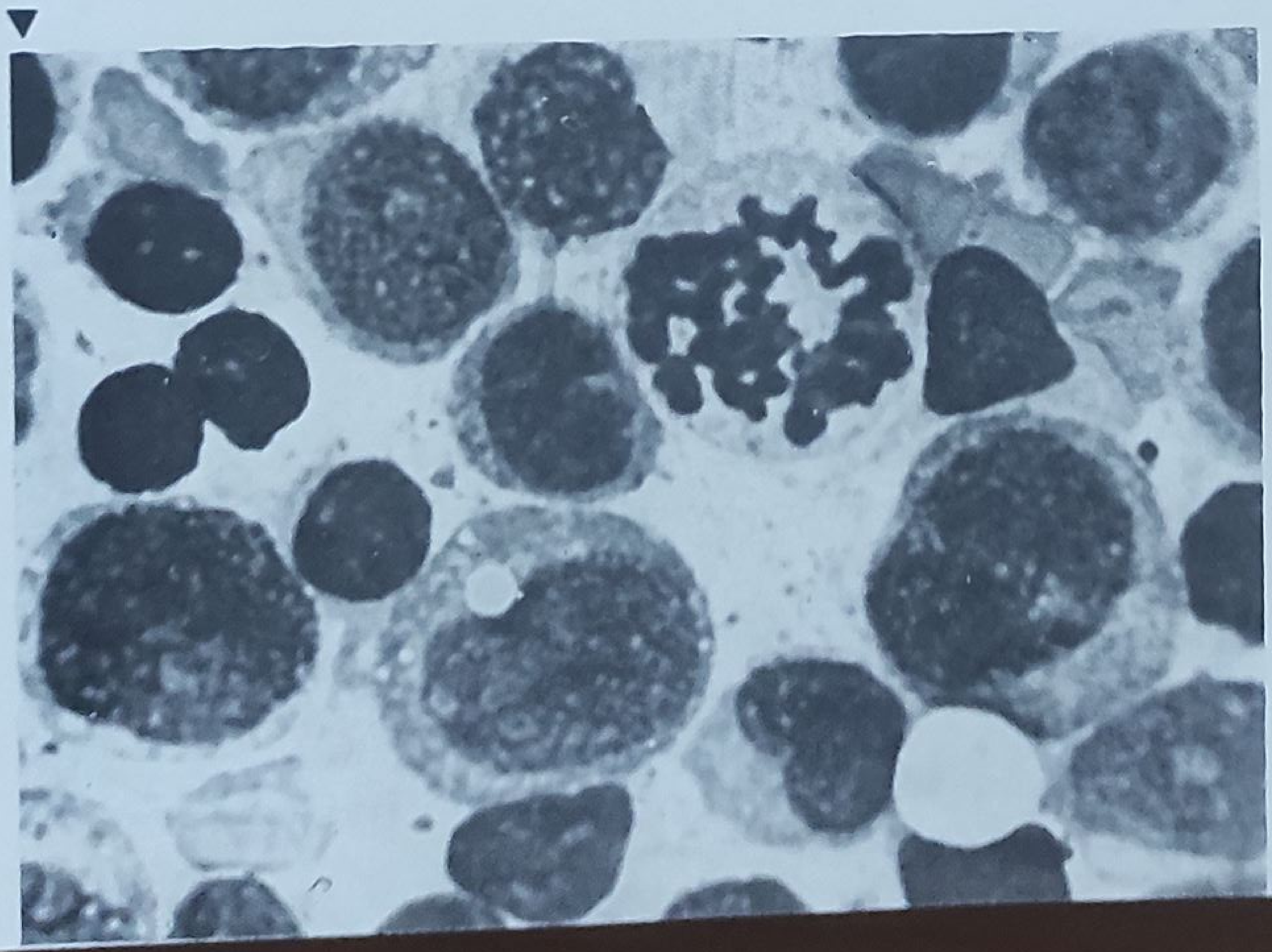


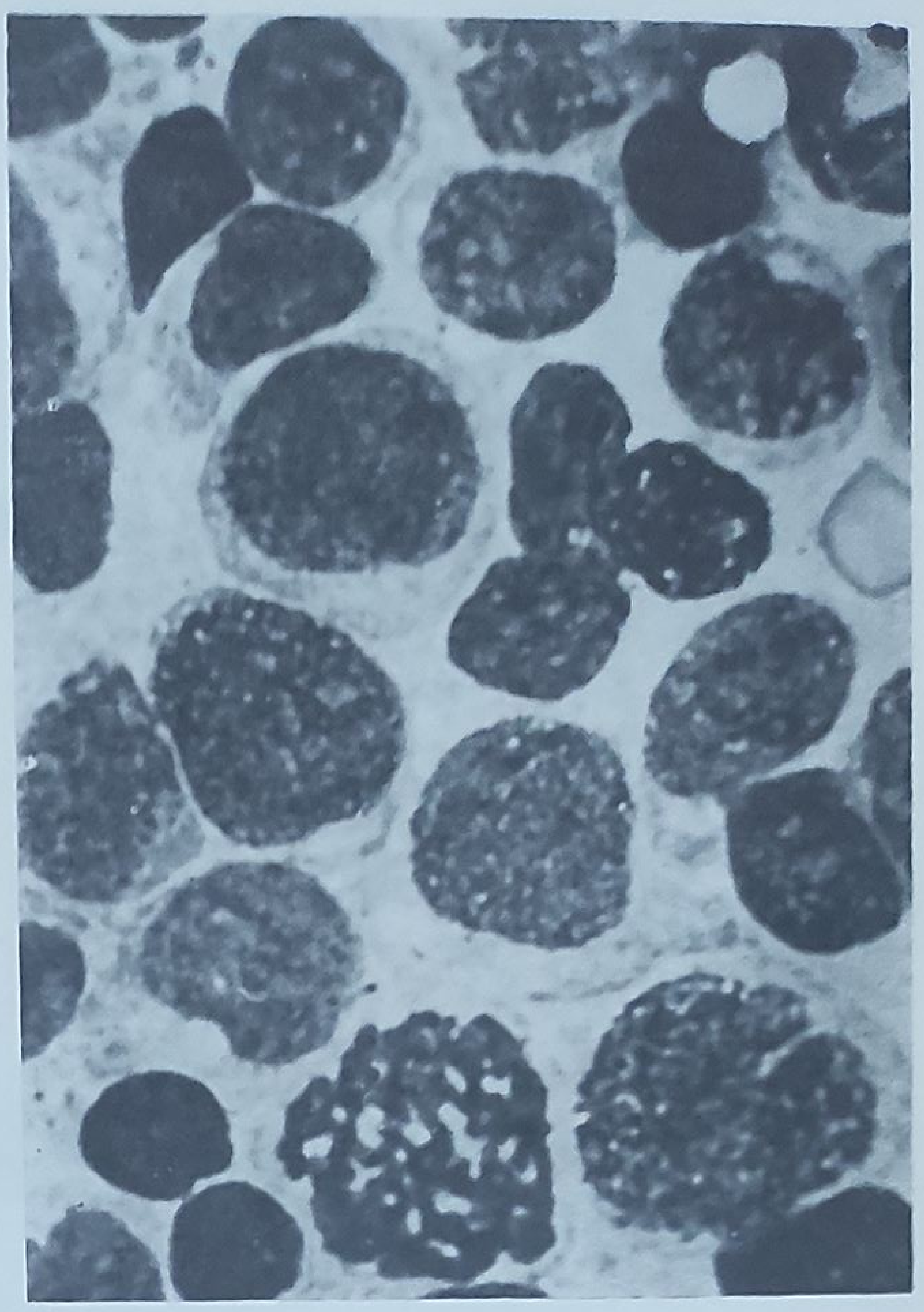
▲
FIG. 31 Celule bazofile mari cu citoplasma redusă (celulele din mijloc şi extreme).



▲
FIG. 32 Celule bazofile mici cu citoplasma redusă la o bandă perinucleară.

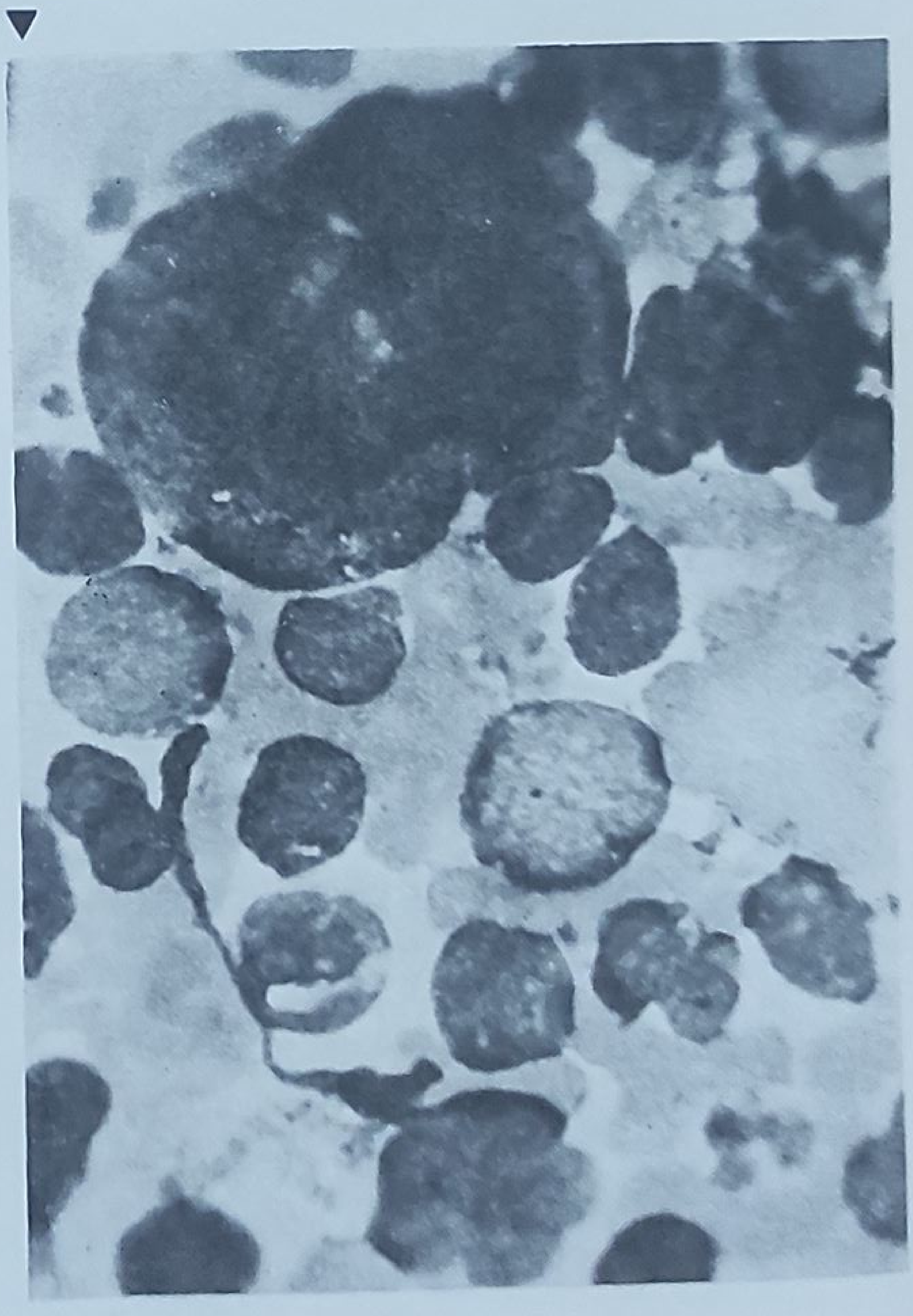
FIG. 33 Celule bazofile de 3 tipuri: mari, cu citoplasmă abundentă; mari, cu citoplasmă redusă şi mici, cu citoplasmă redusă.
▼





▲
FIG. 34 Idem. Se observă în partea opusă mitozei şi celule limfatice tinere (modulaţie în cadrul unei adenite reactive).

FIG. 35 Celulă gigantă de corp străin.
▼



naştere sau la animale crescute în condiţii de sterilitate, se numesc foliculi primari (Fig. 4). Curînd după naştere, în centrul foliculului apare o zonă mai clară, rotundă sau ovală, numită centru germinal. Formarea centrului germinal se datoreşte apariţiei de celule mai mari, cu nucleu mai palid, nucleolat, uneori în mitoză, înconjurat de o citoplasmă mai abundentă, bazofilă, pironinofilă care reprezintă forme tinere de limfocite sau limfoblaşti. Apariţia centrului germinal pe seama hiperplaziei de celule tinere care ulterior se vor transforma în limfocite, justifică această denumire, dată de Flemming încă din 1885. Printre limfoblaştii centrului germinal, celulele macrofage, avînd şi ele o citoplasmă pironinofilă, se disting prin conturul lor imprecis şi prin afinitatea lor pentru nitratul de argint.

Numărul şi dimensiunile centrilor germinali sînt maxime la pubertate, după care aceste formaţiuni devin mai mici şi mai rare, paralel cu involuţia ţesuturilor limfoide care începe după 20 de ani, dar se accentuează după 30 şi în special după 50 de ani. În general, în ganglionii superficiali, cum sînt cei inghinali sau axilari, aceşti centri sînt mai mici decît în ganglionii mai profunzi, cum sînt cei cervicali; cele mai mari dimensiuni (pînă la 1 mm), le întîlnim în ganglionii din vecinătatea intestinului. Foliculii cu centru germinal au fost denumiţi foliculi secundari (Fig. 5).

În ultimul timp s-a acordat deosebită importanţă, în imunologie, porţiunii de ţesut limfatic lipsit de structură foliculară şi dispus între corticala foliculară şi cordoanele medulare, în aşa-numita zonă paracorticală. Spre deosebire de foliculi, la nivelul cărora reţeaua de reticulină este săracă sau poate chiar lipsi, zona limfoidă paracorticală se caracterizează printr-o bogată reţea de reticulină. Lipsa arteriolelor la acest nivel este suplinită de nişte venule postcapilare prevăzute cu un endoteliu caracteristic, de tip cuboidal, cunoscute sub numele de venulele lui Schultze. La şobolan, s-a putut demonstra că aceste venule reprezintă un loc electiv de trecere a limfocitelor din sînge în ţesutul limfoid; între endoteliul şi stratul subendotelial al acestor venule se observă numeroase limfocite care nu au capacitatea polinuclearelor sau macrofagelor de a traversa, în inflamaţii, endoteliile obişnuite.

Atenţia asupra zonei paracorticale a fost atrasă de faptul că ea se goleşte în mod predilect de limfocite la animalele care au fost timectomizate la naştere sau la care s-a practicat o fistulă cronică a canalului toracic care spoliază organismul de limfocite mici. În cursul reacţiilor imune, zona paracorticală se hipertrofiază prin înmulţirea limfocitelor, întinzîndu-se spre medulară. Spre a sublinia analogia ce există între această zonă şi celelalte formaţiuni foliculare, ţesutul limfoid difuz al zonei paracorticale a fost considerat ca fiind format din foliculi terţiari, deşi nu are această structură (Fig. 6, 7, 8).

Cercetările efectuate pe animale cu organele limfatice devastate de limfocite prin iradiere şi fistulă cronică de canal toracic şi la care s-au inoculat limfocite de origine timică care — datorită marcării cu substanţe radioactive sau prin faptul că posedă cromozomi caracteristici — pot fi urmărite în peregrinările ulterioare în organismul receptor, au arătat că aceste limfocite colonizează — la nivelul ganglionilor — tocmai aceste zone paracorticale, denumite, din această cauză, zone timusdependente. Arterele ganglionului pătrund la nivelul hilului, unde se ramifică în ramuri secundare; acestea se îndreaptă spre corticală, pe calea septurilor trabeculare, prin ramificaţii capilare dirijate spre cordoane şi foliculi. La periferia foliculilor, există o reţea anastomotică arterială din care ramurile capilare se îndreaptă spre centrul foliculului. Aceste capilare se continuă cu venule (s-a subliniat importanţa venulelor postcapilare ale lui Schultze de la nivelul substanţei corticale). Continuînd în sens invers calea arterială, venele părăsesc ganglionul prin hil. Fibrele nervoase pătrund şi ele în ganglion prin hil, fiind reprezentate prin ramuri perivasculare cu funcţia vasomotorie. Acestea, inervînd cu predilecţie capsula şi trabeculele conjunctive vor trimite ramuri şi în ţesutul limfoid din jurul sinusurilor.

PROBLEME DE FIZIOLOGIE A GANGLIONILOR LIMFATICI

Ganglionii limfatici îndeplinesc în organism o funcţie complexă. Cercetările din ultimii 15 ani au demonstrat că funcţia lor principală este cea imună. Alături de celelalte organe limfoide, ganglionii limfatici asigură, la vertebratele superioare şi în special la mamifere, funcţia de homeostazie imunologică prin care se recunosc şi se elimină cu promptitudine structurile moleculare străine pătrunse într-un organism. Prin aceasta se conservă individualitatea şi viaţa organismului respectiv.

Importanţa raportului care există între ganglioni şi imunitate este demonstrată de faptul că apariţia acestor organe pe scara filogenetică, la amfibieni şi păsări şi — într-o formă perfecţionată — mai ales la mamifere, coincide cu apariţia imunităţii adevărate sau adaptative, caracterizată prin capacitatea organismului de a reacţiona specific şi anamnestic faţă de o anumită structură moleculară străină (antigen). Întreaga capacitate de reacţie a organismului este îndreptată în acel moment împotriva

antigenului respectiv (reacţie specifică), iar la un nou contact cu acel antigen, reacţia imună se va desfăşura mai rapid şi mai amplu, deci mai eficient (reacţie anamnestică). Acest fenomen permite o bună adaptare a organismului la diferite situaţii neprevăzute furnizate de mediul exterior, mărindu-se astfel şansele supravieţuirii.

Primele manifestări de imunitate adaptativă apar la protocordate şi apoi la peşti, coincizînd cu diferenţierea unui timus limfoid. Comparînd proprietăţile imunologice ale ciclostomilor inferiori (Eptatretus) cu ale ciclostomilor superiori (Petromzyon), se observă saltul calitativ realizat prin trecerea de la fenomenele preimune de rezistenţă nespecifică faţă de structurile străine, la adevărata imunitate. Primii nu produc anticorpi sau reacţii de sensibilitate întîrziată, prezentînd doar fenomenul de respingere a homotransplantelor, pe cînd ultimii dezvoltă deja anticorpi, reacţii de hipersensibilitate întîrziată şi resping specific homotransplantele. Ciclostomii inferiori, deşi posedă o formă primitivă de splină şi de organe hematopoetice, sînt lipsiţi de timus, ganglioni limfatici şi structuri limfoepiteliale digestive şi nu au limfocite şi plasmocite, ci numai macrofage şi granulocite. Apariţia, la ciclostomii superiori, a unui timus conţinînd o populaţie limfoidă redusă coincide cu apariţia limfocitelor în sînge, splină şi măduvă şi cu instalarea unei competenţe imunologice rudimentare dar reale. Pe măsură ce timusul se perfecţionează structural, căpătîndu-şi, la peşti, aspectul limfoid caracteristic, se diferenţiază structural şi celelalte organe limfoide, confirmînd afirmaţia mai veche a lui Beard că timusul este progenitorul ganglionilor limfatici şi al limfocitelor. La amfibieni, şi în special la păsări şi mamifere, se precizează caracterul anamnestic al reacţiilor imune odată cu aglomerarea celulelor limfoide şi formarea de foliculi în ganglionii limfatici. Există un raport direct între perfecţionarea memoriei imunologice şi apariţia centrilor germinali.

Ganglionii limfatici bine diferenţiaţi structural apar la mamifere. După cum s-a arătat — la om — ei iau naştere din luna a 3-a de viaţă intrauterină, provenind din insule de ţesut mezenchimatos ce formează noduli circulari în care unele elemente dau naştere celulelor endoteliale ce delimitează cavităţile sinusoide, în timp ce altele constituie ţesătura de celule reticulare ce formează reţeaua de susţinere a acestor organe. Înainte de naştere, celulele limfoide se întîlnesc în număr redus. La naştere şi mai ales în prima săptămînă după naştere, ganglionii sînt masiv infiltraţi cu limfocite care formează foliculii corticali şi populează zona paracorticală. Studiile experimentale au demonstrat că foliculii limfatici sînt constituiţi din limfocite care vin direct din măduva oaselor (limfocite B), în timp ce zona paracorticală este colonizată cu limfocite care au petrecut o perioadă de maturizare în timus (limfocite T).

Din punctul de vedere al longevităţii, există în organism două categorii de limfocite: unele cu viaţă scurtă de cîteva zile, altele cu viaţă lungă, pînă la cîţiva ani. Majoritatea limfocitelor, în special a celor din timus, au o viaţă scurtă, fiind distruse în acest organ, ca şi în alte zone ale sistemului limforeticular. Nu s-a putut da o explicaţie convenabilă semnificaţiei acestui fenomen aparent neeconomic. S-a sugerat că aceste limfocite ar avea funcţia unor trefocite, furnizînd ADN sau alte substanţe provenite din dezintegrarea lor, altor celule pe cale de multiplicare. După Craddok (1972), « această risipă pare să fie totuşi necesară spre a se putea declanşa o reacţie imună faţă de noi antigeni ».

Limfocitele cu viaţă lungă se întîlnesc în special în circulaţia sanguină şi limfatică, ca şi în unele zone ale organelor limforeticulare (foliculi, zonă paracorticală). Ele sînt condiţionate genetic în sensul capacităţii de a reacţiona, în mod specific, cu anumite antigene, producînd astfel reacţiile imune. În special Good a arătat că există două categorii de limfocite cu funcţie imună (imunocite): limfocitele T (timus-dependente), efectoare ale reacţiilor imune de tip celular, şi limfocitele B (timus-independente), efectoare ale reacţiilor imune de tip umoral (Fig. 9).

Limfocitele T provin, la rîndul lor, din celule nediferenţiate (stem cells) care plecînd — în prima parte a vieţii uterine — de la nivelul sacului vitelin şi al ficatului, iar mai apoi din măduva hematogenă, pătrund în timus unde proliferează şi se diferenţiază sub acţiunea inductoare a epiteliului acestui organ. Această diferenţiere are loc în mai multe etape dintre care cele mai importante sînt transformarea celulelor nediferenţiate în timocite (celule limfoide, lipsite de competenţă imunologică) şi transformarea ulterioară a timocitelor în limfocite T, capabile de reacţii imunologice. Acestea din urmă reprezintă numai 2—5% din celulele limfoide din timus, avînd o localizare predominant medulară.

La şoarece, diferenţierea celulelor nediferenţiate în timocite, ca şi cea ulterioară a acestora în limfocite T este însoţită atît de modificări ale antigenicităţii, ca şi de creşterea rezistenţei la acţiunea glicocorticoizilor. Timocitele posedă antigenul TL care dispare în momentul transformării acestor celule în limfocite T. Acestea posedă, în schimb, seria de antigene Ly 1, 2, 3 sau Thy 1. Diferenţierea timocitelor în limfocite T, cu apariţia antigenilor respectivi, a putut fi obţinută, *in vitro*, sub acţiunea timozinei — un extras de timus preparat de Goldstein. Cu ajutorul radioizotopilor, s-a putut urmări — după înmulţirea în corticala timusului — deplasarea acestor celule limfoide spre medulară, de unde părăsesc timusul pe cale venoasă.

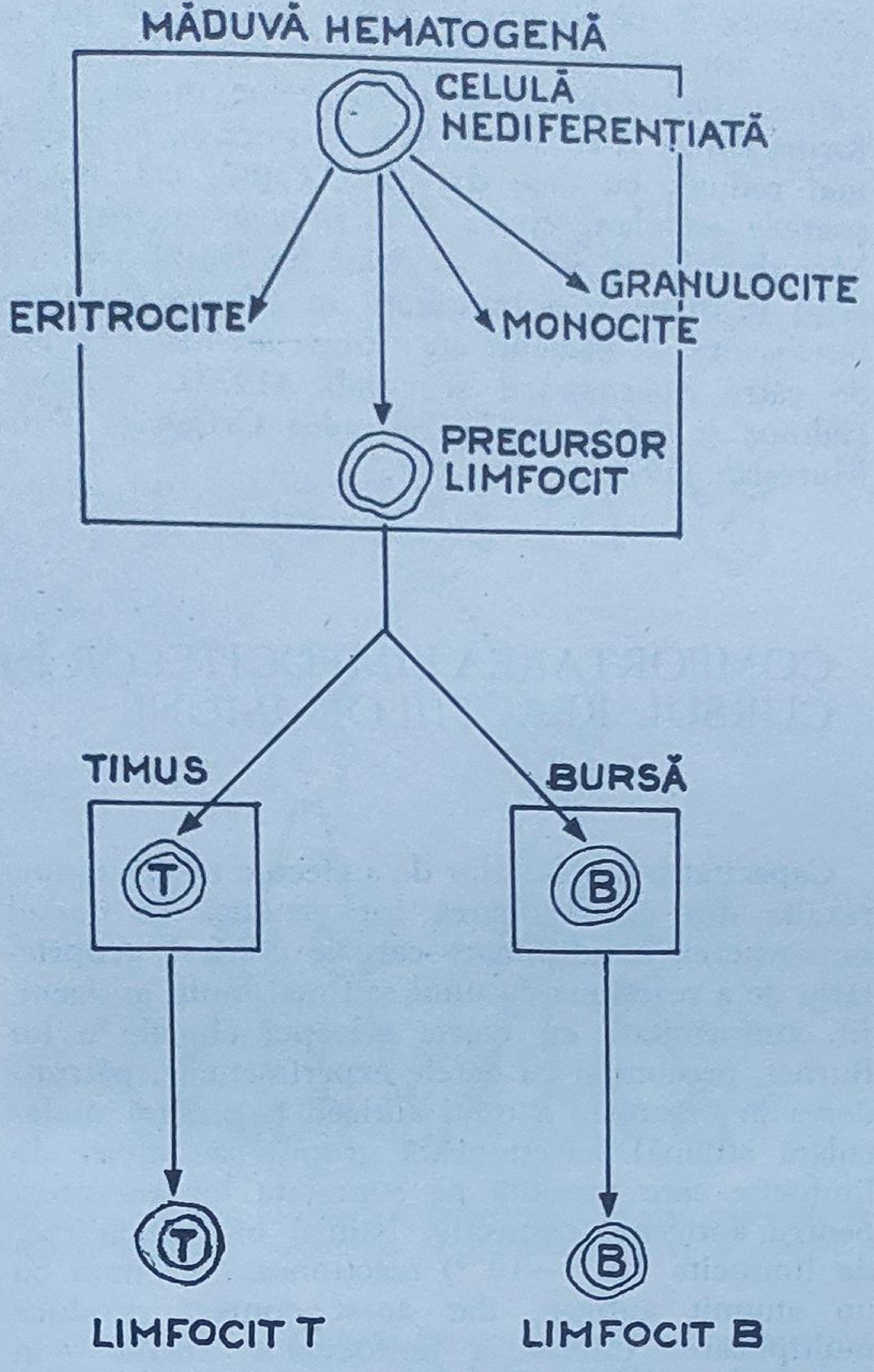


Fig. 9. Schema diferențierii limfocitelor.

În perioada perinatală (în special în prima săptămînă după naștere), limfocitele T, plecate din timus, colonizează masiv zona paracorticală a ganglionilor limfatici (ca și splina sau plăcile lui Peyer din intestin). Din această cauză, îndepărtarea timusului, imediat după naștere, duce — în special la șoarece — la o alterare profundă a imunității organismului, în primul rînd a reacțiilor de tip celular. Ulterior, timectomia nu mai produce același efect, limfocitele ganglionare putînd să prolifereze în lipsa timusului.

Cu toate acestea, și în organismul adult celulele nediferențiate continuă să migreze din măduva hematogenă spre timus, unde se diferențiază în limfocite T care — la rîndul lor — se îndreaptă spre ganglioni sau celelalte structuri limfoide periferice, dar acest fenomen se produce în măsură mult mai redusă. Importanța lui, la adult, este demonstrată de faptul că refacerea imunității are loc mult mai greu la animalele iradiate subletal după ce au fost timectomizate în perioada adultă de viață. În acest sens, Chiricuță, Simu și Toma (1970) atribuie și ei involuției timusului (fenomen constant și ireversibil în organismele cu tumori) un rol important în apariția depresiei imunologice caracteristice acestei boli.

Limfocitele B provin din celule nediferențiate, plecate din aceleași organe ca și limfocitele T. Ele se diferențiază, la păsări, în bursa lui Fabricius, un organ limfoepitelial dispus, asemenea unui diverticul, la extremitatea distală a tractului digestiv. Pornind de acolo, tot în perioada perinatală, ele colonizează ganglionii limfatici unde dau naștere foliculilor corticali. Tot ele formează, dealtfel, și foliculii din splină și din formațiunile limfoide anexate tubului digestiv.

La mamifere, nu se cunoaște organul echivalent bursei lui Fabricius; s-a presupus însă că echivalentul ar consta tocmai în aceste structuri limfoide digestive (amigdale, apendice, plăci Peyer). Faptul că aceste structuri se comportă mai degrabă ca organe limfoide secundare întărește tot mai mult presupunerea că procesul de diferențiere al limfocitelor B s-ar desfășura, în continuare, la nivelul unde are loc geneza lor, deci în măduva hematogenă care ar fi — în cele din urmă — echivalentul bursei lui Fabricius la mamifere.

Momentul în care celula hematopoietică nediferențiată se diferențiază în sens de limfocit T sau B nu se cunoaște cu precizie. Faptul însă că, din timusul embrionului de șoarece, se pot izola celule nediferențiate încă multipotente (capabile să dea naștere oricărui element celular sanguin) sugerează că această diferențiere se produce după pătrunderea celulelor respective în timus, în bursă sau echivalentele acesteia. Majoritatea limfocitelor T circulă în permanență între sistemul sanguin și limfatic. Ele părăsesc sîngele la nivelul venulelor postcapilare din ganglionii limfatici și plăcile Peyer, străbat țesutul limfoid pînă la vasele limfatice eferente, pe calea cărora ajung în canalul toracic, și apoi, din nou, în circulația sanguină. În schimb, majoritatea limfocitelor B pare să rămînă în țesuturile limfoide, deși unele dintre ele par să circule în organism cu o viteză mai mică și pe căi întrucîtva diferite.

Diferențierea morfologică a acestor două categorii de limfocite nu este posibilă deși se spune că limfocitele T ar fi mai mari și ar avea un nucleu mai dens. După Pompidou și Schramm, fixarea țesuturilor limfoide cu bicromat de potasiu ar conferi limfocitelor T, examinate în contrast de fază, o puternică refrigerență. Limfocitele T au, în plus, un timp de multiplicare mai lung și sînt mai puțin aderente de sticlă sau materiale plastice: ele sînt distruse preferențial de serul antilimfocitar, dar sînt mai rezistente la acțiunea citostaticelor, a corticosteroizilor și radiațiilor. Sarcina electrică

diferită permite şi o diferenţiere în cîmp electromagnetic, limfocitele T deplasîndu-se mai rapid. Diferenţa de comportare datorită cantităţii inegale de acid sialic de pe suprafaţa celulară dispare sub acţiunea neuramidazei.

Există astăzi o serie de mijloace prin care se obţine o diferenţiere satisfăcătoare a diferitelor categorii de limfocite. Astfel, concanavalina A, fitohemaglutinina şi extrasele de linte stimulează multiplicarea limfocitelor T; serurile antiimunoglobulină şi unii antigeni lipopolizaharidici (endotoxina bacilului coli) produc mitoza limfocitelor B; alte extrase vegetale (pokeweed) stimulează ambele tipuri de limfocite.

Mai precisă este diferenţierea limfocitelor pe baza deosebirilor de structură a suprafeţelor, determinată de prezenţa receptorilor de antigen. Astfel, la şoarece, limfocitele T se caracterizează prin prezenţa unui antigen Theta, spre deosebire de antigenul specific limfocitelor B murine (BLA). S-au mai pus în evidenţă şi alţi antigeni care permit diferenţierea. Astfel, prin prepararea de seruri faţă de o categorie de limfocite care sînt distruse în prezenţa complementului, se obţin suspensii pure din cealaltă categorie. Utilizarea de seruri faţă de aceşti receptori duce la apariţia interesantului fenomen de scufie sau «cap»: interacţiunea receptorului cu serul specific receptorului duce la formarea unui complex care apare la un pol al celulei sub forma unei scufii. În funcţie de natura receptorului, acest complex este de cele mai multe ori înglobat prin pinocitoză şi joacă probabil un anumit rol în declanşarea reacţiei imune. Aceste diferenţe structurale de suprafaţă par responsabile, în unele condiţii, de diferenţele morfologice dintre cele două categorii de limfocite examinate la microscopul electronic: limfocitele B apar cu o suprafaţă păroasă, viloasă, în opoziţie cu suprafaţa mai netedă a limfocitelor T.

Limfocitele B se mai caracterizează şi prin capacitatea lor de a lega complexe antigen-anticorp-complement, prin intermediul receptorilor de complement, precum şi complexe antigen-anticorp, prin receptorii de Fc (fracţiune cristalizabilă) a imunoglobulinelor. Aceşti receptori par importanţi în reţinerea antigenului în ţesutul limfatic, în activarea limfocitelor B şi în distrugerea de către acestea a unor celule străine.

La ora actuală, metoda de diferenţiere cea mai utilizată se bazează pe proprietatea limfocitelor T de a adera la eritrocitele de oaie datorită receptorilor superficiali, formînd rozete, în mod spontan. În schimb, limfocitele B produc rozete numai după activarea eritrocitelor cu antiser în prezenţa complementului (aderenţa se face prin intermediul receptorilor de antigen-anticorp-complement). Cu ajutorul acestei tehnici, Papamichail sau Marylin Smith şi colab. au putut determina proporţia de limfocite T (aproximativ 60%) sau B (în jur de 32%) din sîngele periferic uman. Ulterior a fost demonstrată capacitatea limfocitelor umane de a forma rozete şi cu eritrocitele de porc şi, în măsură mai redusă, cu cele de cîine, capră, cal, măgar, şoarece, şobolan, iepure, bou, rinocer sau maimuţă. Metoda începe să fie utilizată pe scară tot mai largă în explorarea imunităţii în clinică. Rezultate interesante, la pacienţi cu cancer, au fost obţinute de către Stjernswärd şi colab. (1973), Macavei, Halmoş şi colab. (1974), Monica Crişan şi Titus Mureşian (1975).

COMPORTAREA LIMFOCITELOR ÎN CURSUL REACŢIILOR IMUNE

Capacitatea limfocitelor de a efectua reacţii imune rezultă din condiţionarea lor genetică în cursul ontogenezei, condiţionare care le conferă proprietatea de a reacţiona cu unul sau mai mulţi antigeni. În conformitate cu teoria selecţiei clonale a lui Burnet, precum şi cu datele experimentale, pătrunderea în organism a unui antigen (structură moleculară străină) selecţionează grupul sau clona de limfocite care prezintă pe suprafaţa lor receptori pentru antigenul respectiv. Numai un număr mic de limfocite ($10^{-4}-10^{-5}$) reacţionează spontan cu un anumit antigen, dar acest contact produce multiplicarea intensă a limfocitelor ducînd — în cîteva zile — la apariţia, în organism, a unei populaţii abundente de celule limfoide capabile să recunoască şi să reacţioneze cu antigenul respectiv. Această populaţie celulară reprezintă clona selecţionată de antigenul respectiv datorită analogiilor structurale şi, de cele mai multe ori, este capabilă să distrugă această structură apărută în organism (Fig. 10).

Realitatea fenomenului de selecţie clonală a putut fi demonstrată prin mai multe modele experimentale. Astfel, introducerea într-un organism a unui antigen marcat cu cantităţi nocive de radioizotopi, producînd distrugerea electivă a limfocitelor capabile să-l fixeze, duce la suprimarea reacţiei imune a organismului numai faţă de acest antigen, în timp ce reactivitatea faţă de alţi antigeni nu este modificată. La fel, celulele B reactive cu un anumit antigen, pot fi îndepărtate dintr-o suspensie celulară prin trecerea acesteia printr-o coloană de mărgele de sticlă pe suprafaţa cărora se găseşte antigenul respectiv. Tot astfel, limfocitele T, reactive la alloantigen, pot fi îndepărtate dintr-o suspensie prin contactul acesteia cu o cultură celulară conţinînd antigenul respectiv care le fixează selectiv.

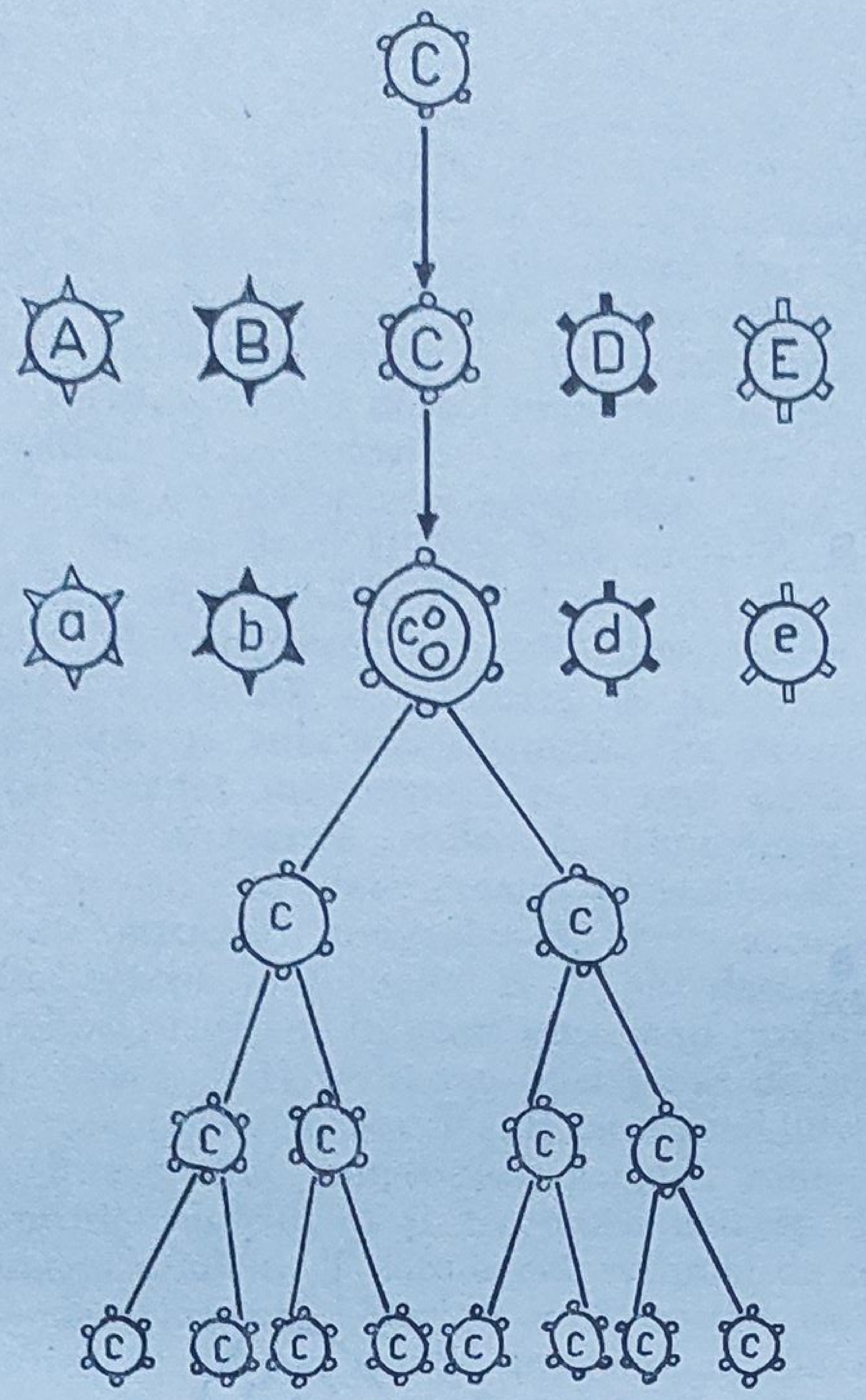


Fig. 10. Schema procesului de selecție clonală: pătrunderea antigenului C în organism selecționează clona c (anti-C).

Receptorii de antigen de pe suprafața limfocitelor B sînt de natură imunoglobulinică (Ig), avînd deci o structură identică cu cea a anticorpilor; serul antiimunoglobulină produce denaturarea limfocitelor și incapacitatea lor de a reacționa cu antigenii. Aceasta constituie o strălucită confirmare a ipotezei lui Ehrlich, după care celulele producătoare de antitoxine au pe suprafața lor receptori formați din molecule de antitoxină. Legat de faptul că există mai multe categorii de imunoglobuline (IgM, IgG, IgA, IgD, IgE), trebuie menționat că natura receptorului este, în general, identică cu a anticorpului care va fi secretat în urma stimulării celulei de către antigen. Există însă și situații în care clona limfoidă purtătoare de receptori IgM, care produc la început numai IgM, să secrete la un moment dat IgG sau IgA. Fenomene similare au fost observate și după transplante de organe hematopoietice.

Natura receptorilor de antigen ai limfocitelor T este mai puțin cunoscută întrucît pe suprafața acestor celule, de cele mai multe ori, nu se pot pune în evidență Ig, iar serul anti-Ig nu suprimă capacitatea acestor limfocite de a reacționa cu un anumit antigen. În cazul acestor celule, ar fi vorba de receptori prescriși de gene ale reacției imune (Ir), legate direct de sistemul major de gene de histocompatibilitate, așadar de un sistem de recunoaștere antigenică, filogenetic anterior apariției sistemului Ig de receptori. Există și unele rezultate experimentale, încă discutate, asupra existenței unor receptori de natură Ig și pe suprafața limfocitelor T. În acest sens, ar fi posibil ca ambele categorii de limfocite să posede cel puțin două sisteme de recunoaștere a antigenului: unul, de natură Ig (predominant la limfocitele B), și unul specificat de genele Ir (predominant la limfocitele T).

În mod obișnuit, întîlnirea și combinarea antigenului cu receptorul corespunzător de pe suprafața limfocitelor T sau B duce la stimularea diviziunii și diferențierii acestor celule în efectori ai reacției imune. Există însă și situații speciale cînd — în funcție de anumite particularități în care are loc contactul — limfocitele nu reacționează la contactul ulterior, apărînd blocate sau inactivate; rezultatul este fenomenul de toleranță sau paralizie imunologică. Modalitatea de reacție depinde, în primul rînd, de natura și concentrația antigenului ca și de raporturile complexe care se stabilesc între limfocite și macrofage. Macrofagele apar, cel puțin *in vivo*, ca avînd un rol important în antrenarea limfocitelor în acțiunea de recunoaștere a antigenului și în acțiunile ulterioare. În general, limfocitele T reacționează la cantități mai mici de antigen decît celulele B și pot fi paralizate de concentrații foarte mici sau foarte mari de antigen. Limfocitele B, insensibile la concentrații mici de antigen, sînt paralizate cu precădere de concentrațiile mari (Fig. 11).

Lucrările asupra mecanismelor care declanșează activarea limfocitelor în urma contactului dintre antigen și receptori sînt încă la început. Se pare însă că este vorba de modificări allosterice și redistribuiri ale receptorilor legați de membrana celulară. O expresie morfologică a acestor modificări este fenomenul de «capping» sau formare de scufie (cap) care constă în aglomerarea moleculelor Ig de pe suprafața unor limfocite activate de serul anti Ig, concavalină A sau alți factori. Aceste aglomerări apar, la microscopul electronic, sub forma unor aglutinate, înglobate prin pinocitoză în interiorul unor vezicule, la nivelul aparatului Golgi sau la distanță de această formațiune.

În orice caz, în urma contactului cu antigenul, limfocitele T proliferează și se diferențiază în celule blastice. Acest fenomen este legat de producerea unor factori solubili sau limfokine a căror natură este încă incomplet precizată dar care au desigur rol important în efectuarea reacțiilor imune și în special a celor de tip celular. Limfokinele sînt reprezentate de următorii factori: factori citotoxici sau limfotoxine, cu acțiune destructivă asupra celulelor străine, probabil prin alterarea membranelor;

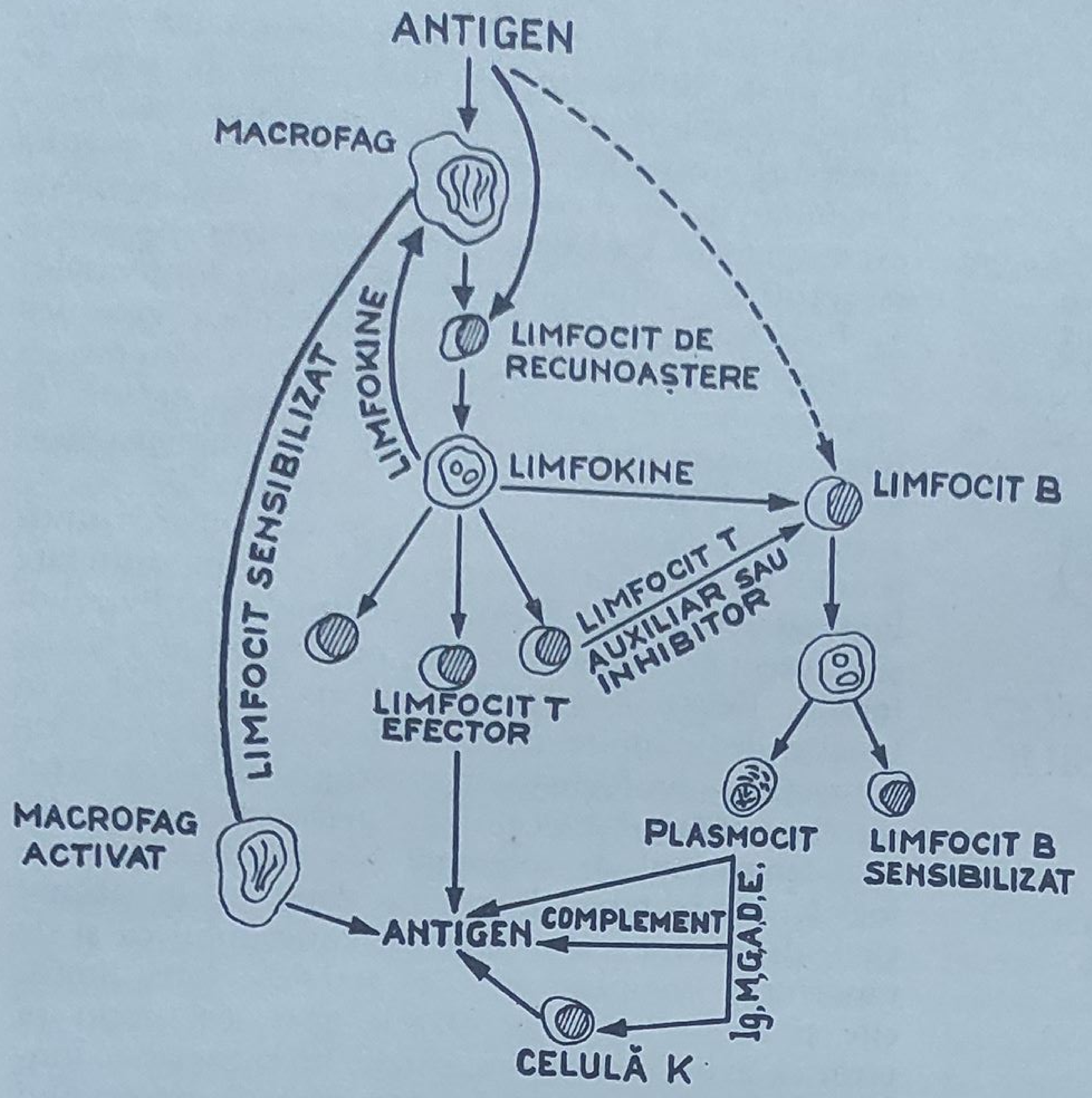


Fig. 11. Schema unei reacţii imune.

factori inflamatori care măresc permeabilitatea vasculară, crescînd afluxul celular în focarul inflamator; factori de inhibiţie a migrării macrofagelor sau polinuclearelor care imobilizează aceste celule la nivelul zonelor de reacţie imună; factori mitogeni, stimulatori ai diviziunii limfocitelor şi, în sfîrşit, factori de transfer, capabili să antreneze în reacţie noi limfocite, în special celulele B (Fig. 12 b). Ulterior, limfocitele T, activate şi transformate blastic, se diferenţiază în celule efectoare ale reacţiilor imune de tip celular, responsabile de respingerea transplantelor, de reacţia de grefă contra organismului, ca şi de reacţiile de hipersensibilitate întîrziată şi rezistenţă contra infecţiilor virale sau fungice şi contra cancerului. Leziunile tisulare, în bolile de autoagresiune, sînt şi ele în mare parte produse de limfocitele T.

Nu se cunoaşte încă mecanismul prin care celulele T activate produc aceste efecte şi în special felul în care ele distrug celulele ţintă: fie direct, fie cu ajutorul altor celule (macrofage) sau al complementului. În anumite condiţii, limfocitele T activate apar capabile de acest efect, de unde şi denumirea de celule ucigaşe (killer cells). Se discută posibilitatea ca numai recunoaşterea şi aderarea limfocitelor sensibilizate de celula ţintă să reprezinte o fază imună, specifică; ulterior, distrugerea acestora din urmă s-ar datora declanşării, prin

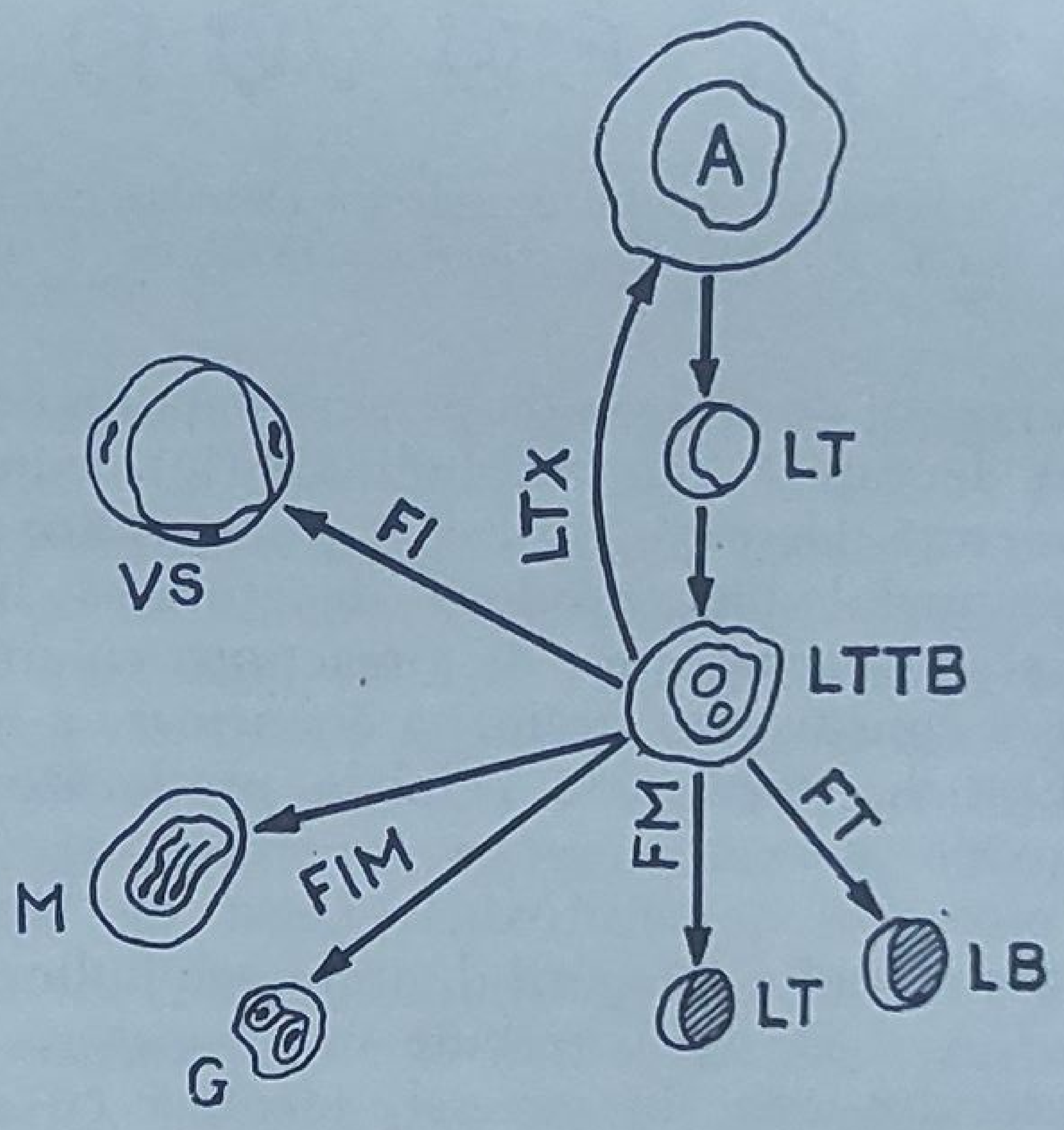


Fig. 12. Factori solubili secretaţi de limfocitele T în cursul transformării blastice: A-antigen; LT-limfocit T; LTTB — limfocit T transformat blastic; LB — limfocit B; VS — vas sanguin; LTX — limfotoxine; FI — factori inflamatori; FIM — factori de inhibiţie a motilităţii; M — macrofag; G — granulocit; FM — factori mitogeni; FT — factori de transfer.

acest contact, a secreţiei unor substanţe în genul histaminei sau lizolecitinei care alterează cu precădere membrana celulară.

Studiile recente au arătat că există două clase principale de celule T: unele care recunosc antigenul şi altele care acţionează asupra celulelor

purtătoare ale acestui antigen (Fritz Bach şi Miriam Segal, 1973). O a treia clasă de limfocite T nu se angajează în reacţia primară, rămînînd în rezervă în organism şi constituind substratul morfologic al reacţiei secundare care, la un nou contact cu antigenul respectiv, se va desfăşura mai rapid, mai amplu şi — în consecinţă — mai eficient.

Chiar dacă limfocitele T nu secretă anticorpi propriu-zişi, ele joacă un rol important în angajarea limfocitelor B secretoare de anticorpi în reacţia imună faţă de majoritatea antigenilor. După Feldman şi Shraga Segal (1972), limfocitele T care au rolul de a ajuta celulele B (helper cells) s-ar caracteriza — în comparaţie cu restul limfocitelor T — printr-o deosebită sensibilitate la hidrocortizon, constituind o subclasă distinctă. În prezent, e foarte discutat mecanismul prin care celulele T antrenează în reacţie celulele B. Limfocitele T ar reacţiona cu un determinant antigenic al unei anumite structuri antigenice şi, prin aceasta, ar facilita reacţia limfocitelor B cu alţi determinanţi ai aceluiaşi antigen. În acest sens, s-au propus mai multe scheme: 1) realizarea unei punţi de antigen între receptorii celulelor T şi B sau 2) stabilirea, tot prin intermediul antigenului, a unei punţi între receptorii celulelor B şi receptorii detaşaţi de pe suprafaţa celulelor T care aderă eventual de suprafaţa macrofagelor. Ulterior ar fi posibil ca, prin intermediul acestei punţi, antigenul să fie servit limfocitelor B într-o formă prelucrată, concentrată sau multivalentă, după cum puntea respectivă ar putea realiza un contact intim între celulele T şi B şi — eventual — alte celule, cum sînt macrofagele. Acest contact ar produce activarea celulelor B printr-un fenomen de interacţiune membrană/membrană sau prin eliberarea unor mediatori chimici. Pe lîngă punerea în evidenţă a factorilor nespecifici de transfer, secretaţi de limfocitele T, punerea în evidenţă *in vitro* a unor factori cu structură asemănătoare IgM, încărcaţi cu antigen şi aderînd ulterior de macrofage, pledează şi pentru o astfel de modalitate de acţiune a limfocitelor T.

În orice caz, activarea limfocitelor B de către antigenul specific, induce diviziunea şi diferenţierea lor în celule blastice cu citoplasma abundentă, conţinînd un bogat reticul endoplasmic rugos care îi conferă o accentuată pironinofilie. Aceste celule cu dispoziţie predominant foliculară se vor diferenţia în plasmocite secretoare a diferitelor varietăţi de Ig şi limfocite B cu memorie, apte să reproducă, la un nou contact cu antigenul, o reacţie imună secundară. Responsabile de componenta umorală a reacţiei imune, limfocitele B şi succesoarele lor secretoare de Ig au un rol hotărîtor în rezistenţa împotriva infecţiilor microbiene, în special a toxiinfecţiilor.

În anumite condiţii, Ig produse de plasmocite, în combinaţie cu alţi factori (macrofage, mastocite, complexul complementar), produc diverse tipuri de reacţii de hipersensibilitate. Aceste Ig au şi rolul mai subtil de a controla angajarea limfocitelor T şi B în reacţie printr-o competiţie cu receptorii acestora pentru diferiţii determinanţi antigenici. Ele pot împiedica contactul antigenului cu aceşti receptori prin formarea de complexe antigen-anticorp inductoare de toleranţă. Pe de altă parte, pot contribui însă şi la localizarea antigenului la nivelul zonelor reactive ale ţesutului limfoid posibil sub forma de complexe antigen-anticorp puternic imunogene. În această accepţie se presupune că însăşi celulele B pot transporta antigenul sub forma unor complexe antigen-anticorp, la care se ataşează uneori şi complementul. În sfîrşit, există rezultate care sugerează că limfocitele B ar fi capabile să ucidă celule care au fixat în prealabil anticorpi.

Existenţa antigenilor timus-independenţi, capabili să stimuleze acţiunea unor clone de limfocite B fără ajutorul limfocitelor T, demonstrează că o colaborare între cele două categorii de limfocite nu este totdeauna necesară pentru producerea de anticorpi. În schimb, unele date recente furnizează argumente după care anumite categorii de limfocite T pot să inhibe activitatea limfocitelor B, după cum pot să stimuleze sau să inhibe activitatea celorlalte limfocite T.

S-a pus astfel problema celulelor supresoare care joacă un rol important în cadrul controlului şi realizării imunităţii, alături de celulele ajutătoare şi efectoare. Se consideră că rolul principal al celulelor supresoare este de a preveni producerea de autoanticorpi întrucît aceste celule ar fi deficiente în stările autoimune. Infecţiile virale ca şi factorii genetici ar fi răspunzătoare de scăderea numărului acestor celule. Se mai discută şi dacă funcţia supresoare este exercitată de grupuri de celule distincte sau nu. În caz afirmativ, izolarea celulelor supresoare ar putea avea importante consecinţe terapeutice în bolile de autoagresiune. Pentru moment nu există încă dovezi incontestabile în acest sens şi nici nu se ştie dacă este întemeiată sau nu presupunerea potrivit căreia aceste celule ar acţiona prin distrugerea punţilor de antigen dintre receptorii celulelor angajate în reacţia imună.

Se pare de asemenea că — pe lîngă limfocitele T şi B — mai există o a treia categorie de celule limfoide dotate cu proprietăţi citotoxice în prezenţa unor anticorpi, de unde şi denumirea de limfocite K (de la killer; a nu se confunda cu limfocitele T « ucigaşe »). Ele nu conţin nici Ig, ca limfocitele B (sînt, dealtfel, prezente la pacienţi cu imunodeficienţă B) dar nu au nici proprietăţile limfocitelor T. Lipsa pe suprafaţa acestor celule a unor structuri care să permită recunoaşterea lor le-a atribuit şi denumirea de « null-cells » sau celule N.

Schematic, reacţia imună este deci iniţiată de *macrofage*, care recunosc, interceptează, prelucrează

şi transmit antigenul *limfocitelor* capabile de reacţie imună (imunocite). *Limfocitele T*, reacţionînd de cele mai multe ori cu antigenul şi în lipsa macrofagelor, se transformă blastic, secretînd *limfokine* cu rol în amplificarea reacţiei imune. Pe lîngă aceste limfocite T cu rol în recunoaşterea antigenului, există limfocite T *efectoare* ale reacţiilor imune de tip celular (citoliză, reacţii de hipersensibilitate întîrziată), precum şi limfocite T sensibilizate care rămîn în rezervă în vederea unui nou contact cu acelaşi antigen *(celule cu memorie)*. *Limfocitele B*, de cele mai multe ori antrenate în reacţie de limfocitele T se diferenţiază în celule formatoare de anticorpi (imunoglobuline G, M, A, D, E). Desfăşurarea reacţiei este controlată de celule limfoide cu rol *auxiliar* sau *inhibitor*. Distrugerea antigenului este deci rezultatul unei acţiuni complexe la care participă, pe lîngă limfocitele T, limfocitele B şi anticorpii secretaţi de ele, *macrofagele*, *complementul*, precum şi alţi factori umorali sau celulari *(celule K sau N)*.

CITOLOGIA

Unii autori obişnuiesc să indice proporţia elementelor celulare aflate în punctatul obţinut dintr-un ganglion normal şi să o compare cu adenogramele provenind din diferite afecţiuni. Acesta este un lucru dificil din mai multe motive:

a) un ganglion care a putut fi punctat este un ganglion ce depăşeşte volumul normal ceea ce înseamnă că, la nivelul lui, s-a petrecut un proces oarecare ce a dus la hipertrofie;

b) stabilirea procentuală a conţinutului celular din ganglionul normal s-a făcut prin amprente ganglionare din ganglioni recoltaţi de la iepure (McMillan) sau şoareci (Grundmann), deci nu de la om;

c) populaţia celulară pe care o extragem dintr-un ganglion prin puncţie poate să varieze, cel puţin teoretic, după cum materialul extras provine din zone diferite (corticală, medulară, sinus);

d) ganglionul este o staţie seismografică foarte sensibilă care înregistrează cele mai mici agresiuni din vecinătate sau generale, reacţionînd uneori mai puţin prin hipertrofie şi mai mult prin schimbarea celularităţii;

e) conţinutul celular pe care îl extragem din ganglion reprezintă, ca tip de celule, expresia morfologică a stării funcţionale momentane a acestuia, stare despre care nu putem avea întotdeauna informaţii precise;

f) o adenogramă poate fi descrisă oricînd analitic, descriptiv, dar o concluzie sigură care să reducă la minimum posibilităţile de eroare nu se poate formula decît cu greu în absenţa datelor clinice.

Cele înşirate mai sus constituie, după părerea noastră, motive întemeiate care fac ca, în interpretarea unui frotiu ganglionar, să nu ne bazăm pe stabilirea proporţiei celulelor, ci pe analiza întregului conţinut celular, de la celula izolată pînă la ansamblul format din complexul de celule.

În linii generale, ganglion normal trebuie considerat ganglionul care se află în stare de repaus relativ, cu o activitate limitată la funcţia lui limfocitoformatoare, de circulaţie şi recirculaţie, nesolicitat de nici o influenţă exo- sau endogenă. În aceste condiţii, este sigur că celulele majoritare sînt reprezentate de limfocitele adulte, aceleaşi ca şi limfocitele aflate în circulaţie sau limfocitele din splină şi alte structuri limfoide. Nu vom întîlni nici pe departe varietatea mare de celule pe care o găsim în măduva osoasă. Limfocitele care domină în ganglionul normal sînt limfocitele medii şi mici. Celelalte celule — limfoblaştii, celulele reticulare, histiocitele, plasmocitele, granulocitele, monocitele şi eozinofilele — sînt foarte rare. În anumite împrejurări, această populaţie celulară suferă diferite modificări transformîndu-se prin anaplazie, metaplazie sau i se adaugă alte celule prin metastază. Vom deosebi deci trei tipuri de populaţii celulare:

a) celule existente în ganglionul limfatic nesolicitat, în condiţii fiziologice normale;

b) celule apărute în ganglionul solicitat în diferite condiţii patologice, benigne sau maligne;

c) celule străine, migrate în ganglion din afară.

Conţinutul celular al ganglionului normal este format din celule care reprezintă sistemul fagocitelor mononucleare (monocite, histiocite, macrofage fixe), cu funcţiuni complexe — antixenică, de pinocitoză, citocateretică, metabolică etc. — din celule reticulare, endoteliale sinusale, celulele liniei limfatice, plasmocite, mastocite şi celule cu potenţial hematoformator. Dintre acestea din urmă, conform vechilor concepţii, prin intermediul hemocitoblastului (celula orientată, rar întîlnită în ganglionul normal) se va dezvolta, în organele limfatice, seria limfocitară: limfoblastul, limfocitul mare, mediu şi mic. De la celula zisă reticulară nediferenţiată, considerată mult timp ca celulă matcă (stem cell), se poate urmări filiaţiunea pînă la limfocitul mic, adult. În ţesutul limfatic nestimulat, sursa principală a limfocitelor adulte o constituie limfocitul mediu, prin cariochineze repetate. Acesta este punctul de vedere clasic al genezei seriei limfatice. Azi se ştie însă că celula matcă (stem cell) polipotentă hematopoetic, este o celulă foarte asemănătoare limfocitului de care nu poate fi deosebită morfologic. Totodată se cunoaşte azi că limfocitele din ganglion, ca şi cele din sînge, suferă şi ele, în funcţie de solicitările antigenice, un proces de modulaţie pe urma căruia limfocitele aparent ma-

ture iau un aspect blastic. Aceste limfocite transformate generează, la rîndul lor, celule cu caracter matur — limfocitar sau plasmocitar — producătoare de anticorpi. Această problemă a mai fost dealtfel deja discutată.

În cele ce urmează, vom analiza caracterele morfologice ale celulelor care se găsesc în ganglionul normal.

Celula *reticulară* (reticulohistiocitară) are dimensiuni variabile, după vîrstă, consideră unii autori. Celula tînără, de 15—20 μ, poate ajunge în diferite împrejurări la 30 μ şi chiar mai mult, suferind şi importante modificări morfologice. Citoplasma ei, cînd redusă, cînd abundentă, net sau difuz delimitată, are o structură mai spongioasă; conţine uneori mici granulaţii azurofile şi are o culoare albastru deschis sau uşor violacee. Nucleul rotund sau ovalar, în general mare, ocupînd pînă la 3/4 din suprafaţa celulei, are o structură fină, cu o reţea de cromatină fin dantelată, cu mici granulaţii la întretăierea ochiurilor reţelei, ceea ce îi dă un aspect fin, perlat. Nucleolii, în număr de 1—3, sînt rotunzi, net delimitaţi, de o culoare albastră omogenă, de nuanţa citoplasmei. Cînd această celulă are o activitate fagocitară ea se măreşte în volum, citoplasma se vacuolizează şi în interiorul ei găsim numeroase resturi celulare sau corpi străini sub formă de granule sau pulbere. În adenograma provenită de la un ganglion în repaus, aceste celule lipsesc sau sînt foarte reduse (Fig. 13,14).

De fapt, cercetările actuale (Van Furth, 1970) au arătat că celulele reticulare propriu-zise care formează reţeaua celulară a ganglionului şi produc fibre reticulare sînt celule asemănătoare fibroblastelor, lipsite de activitate fagocitară sau reprezentînd numai excepţional o astfel de activitate. Ele trebuie diferenţiate de celulele cu activitatea macrofagică (Fig. 15) provenite din măduva hematogenă (monocite, histiocite), cu care se aseamănă morfologic foarte mult, deşi sînt mai fuziforme.

Histiocitul, celulă reprezentativă a sistemului reticulohistiocitar (sistem al mononuclearelor macrofage), alături de celula reticulară fixă şi de monocitul circulant, este celula mobilă din ţesut. Are originea în monocitul din măduva osoasă care din circulaţie trece în ţesuturi şi se transformă în histiocit La nevoie exercită o funcţie fagocitară, se deplasează pe cale limfatică şi poate trece şi în sînge. Se poate transforma în celulă epiteloidă şi celule gigante multinucleate. Forma şi dimensiunea histiocitului sînt variabile (15—20—30μ). Are o citoplasmă întinsă, cenuşie, clară şi nucleul alungit, cu cromatină dispusă în fîşii aderînd cu unul sau ambii poli la membrana citoplasmei, avînd înfăţişarea unui drapel (Fig. 16). Acest aspect poate să fie datorat şi unui artefact.

Monocitul, altă celulă din sistemul macrofagelor, nu se deosebeşte prea mult de monocitul din sînge. Se descriu două tipuri de monocite: unul mare (30—40μ), cu citoplasmă abundentă, palidă, pătată, uneori cu microvacuole cu nucleul încurbat, romboidal, cu cromatina laxă, şi unul mai mic (20μ) cu aspect asemănător cu primul sau cu structura histiocitului. (Aşa este descris de către Bessis). Apare mai cu seamă în ganglionii patologici (inflamaţii) (Fig. 17).

Celule endoteliale sinusale, corespunzătoare celulelor Kupffer din ficat, încadrate de unii autori între histiocite, se întîlnesc şi în ganglionii limfatici normali. Au citoplasma mai mult sau mai puţin alungită, albăstruie-cenuşie, cu un nucleu ovalar, cu structură fină reticulară şi, uneori, cîte 1—2 nucleoli. Sub acest aspect, pot fi confundate cu celulele epiteloide. Uneori citoplasma este egal repartizată în jurul nucleului fiind greu de deosebit de celulele reticulare. Acestea însă sînt uşor de identificat histologic atunci cînd formează placarde care survin în limfoamele maligne (Fig. 201). Dealtfel au şi o funcţie fagocitară, aparţinînd fagocitelor fixe.

Hemocitoblastul şi hemohistioblastul sînt considerate ca două celule intermediare între celula reticulară şi liniile celulare sanguine. Nu se întîlnesc în ganglionul solicitat, şi nici în organele hematopoietice, în limitele unei funcţii normale a acestora. Despre hemohistioblast (celule Ferrata), care se deosebeşte de celula reticulară printr-o citoplasmă mai întinsă, neregulat conturată, cu numeroase granulaţii azurofile şi un nucleu mult mai variat ca formă, este greu să afirmăm că ar avea un rol în hematopoieză. Se întîlneşte des în măduvă, în anumite condiţii, nu însă ca celulă matcă cu intenţii de diferenţiere, cu toate că după unii autori (Tănăsescu), s-ar părea că se poate stabili o trecere directă de la hemohistioblast la promielocit şi, în continuare, la descendenţii liniei granulocitare. În ganglioni însă lipseşte cu desăvîrşire. De cînd s-a dovedit că celula reticulară nu are potenţial hematopoietic şi rolul hemohistioblastului trebuie reconsiderat.

Hemocitoblastul este celula tînără încă nediferenţiată dar în care întîlnim deja orientarea spre una din liniile celulare sanguine. Are un nucleu tînăr, rotund, sau înfundat, fin structurat, cu 1—2 nucleoli albaştri palizi. Conturul nucleului este bine trasat. Între el şi citoplasmă se interpune o bandă îngustă, perinucleară, de culoare ceva mai deschisă — iar citoplasma propriu-zisă, bazofilă, este mai închisă la culoare spre periferia celulei. În ganglionul nestressat, nu îl prea vedem. Seamănă foarte mult cu celula hiperbazofilă care apare în reacţiile de apărare ce au loc în ganglion. Vom mai reveni asupra celulei hiperbazofile.

Limfoblastul, celula tînără, nucleolată, din seria limfocitară, are dimensiuni cuprinse între 10—15 microni sau chiar mai mult. Nucleul este rotund, rareori cu conturul neregulat sau ovalar, cu o

structură fină, situat central, înconjurat din toate părţile de o citoplasmă albastră ca cerul senin, mai închisă la periferia celulei. Nucleul are maximum doi nucleoli, clari sau slab coloraţi în albastru, cu un lizereu cromatinian foarte evident. Numărul limfoblaştilor în frotiul din ganglionul normal este foarte redus sau poate chiar să lipsească (Fig. 18).

Limfocitul mare, prolimfocitul sau *limfocitul tînăr*, nenucleolat, celulă de aceeaşi mărime ca şi limfoblastul, uneori chiar mai mare, are o formă rotundă, neregulată sau ovalară, cu citoplasma clară, hialină, albastru deschis, de obicei fără granulaţii. Nucleul are o structură omogenă, mai rar grunjoasă, este rotund, ovalar sau uşor adîncit pe una din laturile lungi. În general, este lipsit de nucleoli, care pot totuşi persista.

Limfocitul mijlociu sau *mediu*, rotund sau ovalar, în jur de 10 μ, este o celulă intermediară între limfocitul mare şi mic, cu o structură asemănătoare cu a limfocitului mare, avînd doar citoplasma mai redusă. Este considerat încă de unii autori (Maximov) ca fiind sursa principală a limfocitelor.

Limfocitul mic, adult, de 5—9 μ, se deosebeşte structural de limfocitele descrise pînă acum. Are un nucleu picnotic, rotund, rareori ovalar, cu o discretă adîncitură, o reţea de cromatină densă, grunjoasă, de culoare roşie-violetă închisă, ocupînd cea mai mare parte din celulă. Este înconjurat din toate părţile de un lizereu foarte subţire de citoplasmă omogenă, uneori mai evidentă într-o parte. Citoplasma poate fi cîteodată atît de redusă încît este abia vizibilă. Acest limfocit formează majoritatea celulelor în adenograma normală.

Ca o particularitate a celulelor limfocitare din ganglionul limfatic, spre deosebire de limfocitele circulante din sînge şi din măduva osoasă, menţionăm că citoplasma lor nu conţine deloc sau numai foarte puţine granulaţii azurofile. În rest, ele nu se deosebesc de celelalte limfocite din organism (Fig. 18).

Plasmocitul — element mai rar întîlnit în ganglionul normal — este o celulă cu aspect caracteristic asupra căreia s-au purtat interminabile discuţii în ceea ce priveşte geneza şi funcţia. În ganglionul normal, găsim plasmocitul matur, evoluat, avînd dimensiunea în jur de 10 μ, cu nucleul excentric, situat la periferie, cu o reţea densă de cromatină imitînd spiţele unei roţi. Forma lui este rotundă sau ovalară. Citoplasma, intens bazofilă, granuloasă, uneori cu mici vacuole, îmbracă nucleul în totalitatea lui, fiind mai proeminent într-o parte. La periferia nucleului, unde citoplasma este abundentă, distingem o zonă semicirculară mai clară — archoplasma. Axa mare a citoplasmei este perpendiculară pe axa mare a nucleului. În anumite împrejurări găsim o mare varietate a plasmocitelor, mergînd de la celula reticulară cu o orientare plasmocitară, pînă la plasmocitul adult. Alteori, limfocitele îmbracă aspectul plasmocitului (limfoplasmocit), bănuindu-se că ar avea o intensă activitate proteinoformatoare. Plasmocitele sînt răspîndite în toate sectoarele ganglionului. Rareori izolate, ele însoţesc de obicei procesele inflamatorii de orice natură (acute, cronice, microbiene, virale, benigne, maligne). Am întîlnit şi cazuri (în afară de plasmocitom), cînd hiperplazia plasmocitară domină de departe tabloul citologic al unei adenite reactive (Fig. 19).

Mastocitul (bazocitul tisular) apare în ganglion ca o celulă de 15—20 μ, cu nucleul rotund, omogen, uneori cu grunji deşi de cromatină. Citoplasma îl înconjoară ca un manşon rotund sau de formă romboidală ori ovalară, fiind presărată cu granulaţii dense, mai mari sau mai mici, rotunde sau ovalare, intens colorate care, adeseori, depăşesc limita citoplasmei, de cele mai multe ori invizibilă. Mastocitele sînt celule de origine locală, se înmulţesc foarte puţin şi trăiesc mult. Le întîlnim în număr mai mare în leziunile inflamatorii şi reacţiile imunologice sau în leucemiile cu bazofile, cînd li se poate stabili şi filiaţiunea: mastoblaşti, promastocite, mastocite. Mastocitul are importante funcţii secretorii (heparină, histamină) şi este foarte bogat în enzime (Fig. 20).

Eozinocitul se întîlneşte mai rar în ganglioni decît mastocitul. Are o structură şi filiaţie asemănătoare cu a mastocitului, de care se deosebeşte prin culoarea portocalie a granulaţiilor şi numărul lor mai redus. Granulaţiile eozinofile conţin fosfataze acide, glicuronidază, catepsine, proteine bazice (acestora li se datoreşte afinitatea pentru coloranţii acizi), zinc, fier, cupru etc. Eozinocitele au probabil un rol în reacţiile imunoalergice.

Granulocitele neutrofile şi *eozinofile* se întîlnesc foarte rar şi nici nu au vreo particularitate care să le deosebească de cele din sînge. Prezenţa lor în ganglion pledează, fie pentru un proces inflamator infecţios, fie pentru o afecţiune care poartă amprenta unei specificităţi (Hodgkin).

Unele din aceste celule, pe care le-am descris aici, sub aspectul lor normal se întîlnesc rar, sporadic, sau lipsesc cu desăvîrşire în ganglionul care nu a fost solicitat. În ganglionii supuşi diferiţilor agenţi traumatizanţi, multe din ele vor suferi modificări pe care le vom analiza în cele ce urmează.

*

Conţinutul celular al ganglionilor constituit din elementele descrise, în majoritate bazofile, dau frotiului colorat cu May-Grünwald-Giemsa o tentă albastră, evidentă mai ales în unele procese patologice. Celulele plutesc adeseori într-o masă constituită din citoplasma celulelor distruse. În acest

fond albăstrui, amorf, distingem vacuole sau grunji mici de citoplasmă — corpii Williamson (fragmente desprinse din citoplasmă). Aspectul şi culoarea acestora ne dau indicaţii precise asupra originii ganglionare a punctatului, putînd astfel « ghici » chiar originea celulei (Sönderström). Ele nu sînt artefacte, deoarece la un examen atent, pe secţiuni, se observă şi în vasele eferente ale ganglionilor (Dominici). Dougherty susţine că fragmentele citoplasmatice reprezintă un proces activ de înmugurire a citoplasmei, proces ce poate fi accentuat sub acţiunea hormonilor corticoizi.

fond albăstrui, amorf, distingem vacuole sau grunji mici de citoplasmă — corpii Williamson (fragmente desprinse din citoplasmă). Aspectul și culoarea acestora ne dau indicații precise asupra originii ganglionare a punctatului, putînd astfel « ghici » chiar originea celulei (Sönderström). Ele nu sînt artefacte, deoarece la un examen atent, pe secțiuni, se observă și în vasele eferente ale ganglionilor (Dominici). Dougherty susține că fragmentele citoplasmatice reprezintă un proces activ de înmugurire a citoplasmei, proces ce poate fi accentuat sub acțiunea hormonilor corticoizi.

MODIFICĂRI PATOLOGICE ÎN GANGLION

Ganglionul limfatic reprezintă, alături de celelalte organe limfoide periferice (splină, structuri limfatice digestive), sediul reacțiilor imune. El va suferi în consecință modificări structurale și funcționale mai mult sau mai puțin importante în cursul nenumăratelor solicitări antigenice prin care trece un organism în timpul vieții. Aceste modificări ale aspectului microscopic normal al organului stau la baza măririi sale în volum, mărire denumită adenopatie sau adenomegalie.

Reacția ganglionilor are loc în primul rînd în cursul *proceselor inflamatorii* induse de diferiți factori, în special cei de natură infecțioasă sau infecto-alergică. În cursul *bolilor de autoagresiune*, reacția este îndreptată împotriva propriilor țesuturi ale organismului în timp ce — în organismele cu cancer — o reacție asemănătoare, aparent eficientă pe o anumită perioadă de timp, este îndreptată împotriva celulelor neoplazice apărute în organism. Foarte asemănătoare cu reacția antitumorală este și reacția ganglionară ce survine în cursul *transplantării de organe* și care, insuficient controlată terapeutic, va duce de cele mai multe ori la eliminarea acestor transplante.

Într-un număr mai redus de cazuri, dar nu neglijabil, o reacție imună, indusă de o solicitare prelungită și patologică, poate să ducă la transformarea acestei reacții într-un proces *leucemic* sau *neoplazic*; vor apare astfel boli cu o evoluție deosebit de gravă care se recunosc tocmai prin modificările produse în ganglioni.

În sfîrșit, funcția metabolică a ganglionilor, capacitatea componentei lor macrofagice de a încorpora și reține anumite substanțe apărute în exces în organism fac ca ei să se mărească în volum și să-și schimbe structura în cursul unor *boli de metabolism* a căror gravitate de asemenea variază.

În concluzie, ganglionii limfatici se măresc și își modifică structura în cursul reacțiilor inflamatorii induse de diverși factori (în special infecțioși), în cursul leucemiilor și tumorilor sistemului limforeticular sau ale altor organe, ca și în unele boli de metabolism. Este sarcina medicului citolog și anatomopatolog ca — din studiul microscopic al acestor modificări — să recunoască în primul rînd, natura procesului patologic (inflamator, leucemic, tumoral sau dismetabolic) și apoi, în măsura posibilității, să recunoască (mai ales în cazul proceselor inflamatorii) natura agentului etiologic, furnizînd astfel clinicianului informații determinante pentru tratarea eficientă a bolii.

Întrevăzute încă de la sfîrșitul secolului trecut, modificările structurale ce se produc în ganglioni în cursul reacțiilor imune din diversele procese patologice (în special inflamatorii) au putut să fie descifrate ca semnificație funcțională doar în ultimii 20 de ani cînd epocalele progrese realizate în înțelegerea imunității au permis explicarea unor aspecte care pînă atunci erau doar consemnate și numai parțial înțelese.

Deși descoperirile realizate de imunologi le-au permis anatomopatologilor să înțeleagă semnificația funcțională precisă și geneza modificărilor observate de ei în ganglion și aportul ultimilor la progresul imunologiei a fost important. Într-adevăr, utilizarea unor tehnici moderne de anatomie patologică — histochimie, histoenzimologie, microscopie electronică, imunofluorescență, histoautoradiografie, culturi de țesuturi — precum și folosirea unor tehnici experimentale presupunînd cunoștințe solide de anatomie patologică, au avut un rol hotărîtor în dezvoltarea imunologiei.

După cum s-a menționat, anatomopatologii au descris încă de la sfîrșitul secolului trecut hiperplazia limforeticulară, caracterizată prin hipertrofia splinei, a ficatului, ganglionilor și altor structuri limforeticulare cum ar fi plăcile Peyer, întîlnite constant în cursul bolilor infecțioase. Acestea erau singurele reacții imune care se cunoșteau în acel timp. Pe de altă parte, analogia dintre aceste modificări și cele întîlnite la pacienți sau animale de experiență purtătoare de tumori sau transplante sau prezentînd simptomatologia bolilor numite azi autoimune, i-a determinat pe aceiași anatomopatologi să presupună natura imună a reacțiilor de

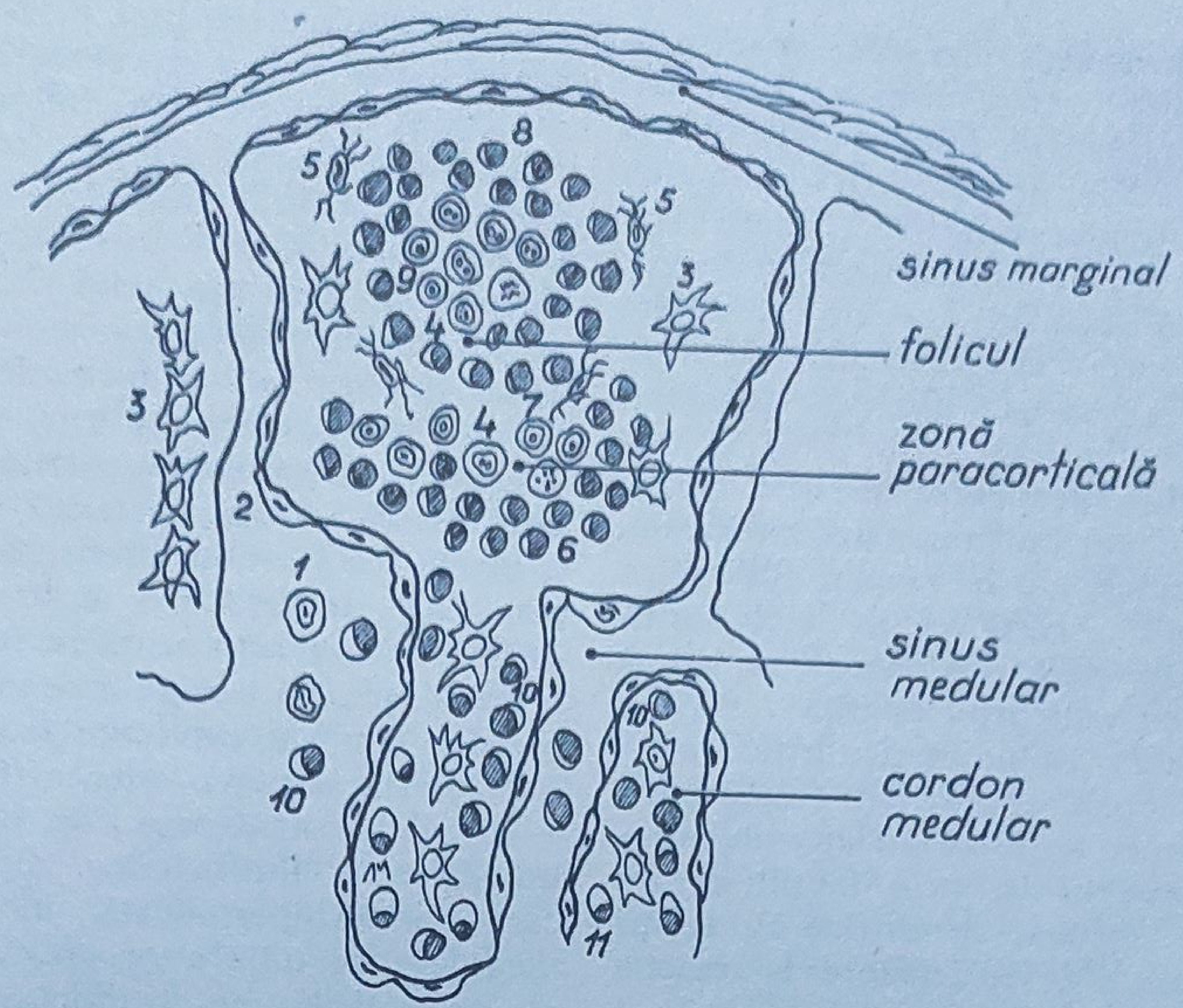


Fig. 21. Celule participante la reacţia imună din ganglion. 1. Macrofag liber, 2. macrofage endoteliale, 3. macrofage tisulare, 4. macrofage perifoliculare, 5. celule dendritice, 6. limfocite T, 7. limfocite T transformate blastic, 8. limfocite B, 9. limfocite B transformate blastic, 10. limfocite T efectoare, 11. plasmocite.

respingere a transplantelor, a relativei rezistenţe a organismului împotriva cancerului, ca şi a bolilor de autoagresiune.

Potrivit unor observaţii mai recente, reacţia imună decurge după o schemă generală care prezintă, la un anumit moment, unele particularităţi în funcţie de natura factorului inductor. Pătrunderea sau apariţia în organism a unei structuri moleculare străine (microbi, paraziţi sau celule străine, celule proprii cu structură modificată) determină hiperplazia celulelor macrofage şi limfatice din organele limforeticulare, celule capabile de cele mai multe ori să denatureze, să distrugă şi să elimine structurile menţionate (Fig. 21).

Reacţia imună este deci efectuată de celulele pe care imunologii le cuprind sub denumirea generică de *macrofage* spre a sublinia capacitatea lor de a îngloba structurile străine vii sau inerte şi de diferitele varietăţi de *limfocite*.

Pînă acum cîţiva ani, s-a considerat că macrofagele sînt un element indispensabil al contactului dintre sistemul limforeticular şi antigen în scopul declanşării reacţiei imune: aceste celule se caracterizează prin promptitudinea cu care încorporează şi metabolizează materialul antigenic.

Astfel, introducînd în organism un atare antigen, acesta poate fi identificat, după 3 minute, în macrofagele din sinusurile ganglionilor sateliţi locului de inoculare, acumularea fiind maximă după 4—24 ore. Studierea la microscopul electronic a modificărilor ganglionare după injectarea de antigen marcat le-a permis lui Nossal şi Ada (1971) să observe diferitele faze ale captării antigenului de către macrofage. Antigenul este reţinut pe suprafaţa membranei celulare externe a macrofagului unde, curînd, apare o invaginaţie numită caveolă, a cărei porţiune externă devine din ce în ce mai îngustă ducînd la formarea unei vezicule citoplasmatice care conţine antigenul. Acesta este supus unei digestii enzimatice în urma acumulării, în jurul veziculei, a unor granulaţii lizozomale, care fuzionează cu vezicula dînd naştere unui fagolizozom. Pe măsură ce digestia progresează, resturi antigenice cu diferite greutăţi moleculare sînt eliminate din celulă printr-un mecanism de pinocitoză inversă. Durata digestiei pare să depindă de natura materialului antigenic: cu cît acesta are o structură mai complexă, cu atît prelucrarea enzimatică va fi mai lungă şi el va persista mai mult în celulă. De multe ori o parte a materialului antigenic persistă mai multe luni în macrofage, constituind condiţia necesară unei stimulări antigenice continue a limfocitelor din vecinătate (Fig. 22).

Dacă antigenul este reţinut de toate celulele cu funcţie macrofagică din ganglion, cum sînt celulele monocitoide din lumenul sinusurilor, macrofagele din endoteliul sinusal sau unele celule din cordoanele medulare, el persistă mai mult timp doar în macrofagele din corticală şi zona paracorticală. Rolul primelor trei categorii de celule ar fi limitat la îndepărtarea surplusului de antigen în scopul evitării unei paralizii imunologice. În schimb, importanţa macrofagelor corticale şi paracorticale în declanşarea reacţiei imune reiese din intensificarea

activității enzimelor lizozomale. Acest fenomen sugerează rolul acestor celule în transmiterea informației antigenice limfocitelor. Aceasta s-ar face sub formă de complex antigen-ARN, numit ARN-imunogen (Fishman, 1961) sau « superantigen » (Brigitte Askonas și Rhoades, 1965). Posibilitatea inducerii formării de anticorpi specifici de către limfocite sub acțiunea ARN extras din macrofage sensibilizate față de un anumit antigen pledează în același sens (Fig. 23).

Un rol deosebit în întreținerea reacției imune pare să revină și celulelor cu prelungiri ramificate, numite celule dendritice, de la nivelul foliculilor și centrilor germinali. Aceste celule rețin antigenul pe suprafața lor fără să-l fagociteze, după ce el s-a combinat cu anticorpii specifici. Fixarea antigenului pe suprafața celulelor dendritice ar fi deci dovada microscopică a apariției anticorpilor față de antigenul respectiv. Deși nu aparțin sistemului macrofagic propriu-zis, prin faptul că nu fagocitează antigenul, celulele dendritice au relații foarte strînse cu celulele participante la reacția imună.

Toate aceste observații subliniază importanța macrofagelor în declanșarea reacției imune prin transformarea structurilor antigenice complexe în structuri mai simple care pot fi reținute de receptorii limfocitelor. Deși limfocitele pot reacționa de multe ori direct cu antigenul, importanța hiperplaziei de celule mononucleare fagocitare (macrofage) care se observă în ganglion în cursul unei reacții imune este o dovadă că *in vivo* intervenția acestor celule reprezintă un moment necesar în declanșarea unei reacții imune normale.

Dacă macrofagele sînt probabil, în majoritatea condițiilor naturale, inițiatorii reacțiilor imune, efectorii principali ai acestor reacții sînt limfocitele. În ultimii ani s-a demonstrat capacitatea limfocitelor de a reacționa cu antigenul datorită receptorilor specifici de pe suprafața lor. Acest fenomen caracterizează în special limfocitele T. Corelația structurală dintre limfocitele T paracorticale și macrofagele din această zonă îndreptățește presupunerea că — de cele mai multe ori — activarea limfocitelor se face totuși prin intermediul acestor celule. În orice caz, 48 de ore după pătrunderea antigenului în organism, apar în această zonă celule mari, rotunde, cu citoplasma pironinofilă, cu aspect de limfoblaste, reprezentînd limfocite activate de contactul cu antigenul, deci expresia *in vivo* a fenomenului de transformare blastică observat în culturi. Celulele blastice pironinofile sînt de multe ori aglomerate în jurul venulelor postcapilare ale acestei zone, venule al căror endoteliu apare hiperplaziat (Fig. 24).

La scurt timp după aceea, urmează transformarea blastică a limfocitelor B de la nivelul foliculilor, ele fiind activate — conform acelorași date experimentale — de către limfocitele T. De data aceasta, reacția este mult mai evidentă: ea duce la apariția de centri germinali în foliculii lipsiți de centru clar (foliculi primari) sau la hipertrofia centrilor germinali ai foliculilor secundari. Uneori, hiperplazia limfocitelor T în zona paracorticală este atît de intensă încît teritoriul dintre foliculii corticali și cordoanele medulare se lărgește și se clarifică dînd naștere unor formațiuni ovoide numite foliculi terțiari (Humphrey și White, 1970). S-a sugerat că hipertrofia centrilor germinali în cursul unei reacții imune reprezintă expresia microscopică a hiperplaziei clonei limfoide selecționate de antigen. Deși de cele mai multe ori ambele categorii de limfocite reacționează în funcție de natura antigenului, această reacție este mai evidentă la nivelul zonelor timus-dependente (zona paracorticală) sau a celor timus-independente (foliculi limfatici).

În zilele următoare, se observă o apreciabilă înmulțire a limfocitelor din zona paracorticală care apare hipertrofiată, în timp ce cordoanele medulare se umplu progresiv de celule efectoare ale reacției imune, limfocite T și B activate de contactul cu antigenul sau imunocite. Pe cînd limfocitele T nu pot fi diferențiate de progenitorii lor, activarea limfocitelor B se traduce prin transformarea parțială a acestora în plasmocite care se recunosc cu ușurință după forma ovală, nucleu excentric grunjos, citoplasma intens bazofilă sau pironinofilă, celule secretoare de imunoglobuline.

Reacția imună produce deci în ganglionul limfatic modificări caracterizate prin hiperplazia sistemului macrofagic, hiperplazia celulelor endoteliale care destind sinusurile limfatice (numită și histiocitoză sinusală), hiperplazia unor macrofage din cordoane și, mai ales, a celor din zona paracorticală și din foliculii limfatici. Această reacție este urmată la scurt timp de apariția de limfoblaste pironinofile în zona paracorticală și în special în foliculi, producîndu-se hipertrofia acestor formații. Coroana limfocitară a foliculului se densifică, zona paracorticală se lărgește, iar cordoanele medulare sînt infiltrate de limfocite și plasmocite pironinofile. Acesta este tabloul histologic descris de anatomopatologi sub numele de hiperplazie limfohistiocitară difuză cu conservarea structurii foliculare a ganglionului (limfadenită reactivă).

La al doilea contact cu antigenul, toate aceste modificări, datorită caracterului anamnestic al reacției imune, decurg mai repede și mai amplu. Urmarea este hiperplazia mai pronunțată a sistemului macrofagic, dar în special hipertrofia mai precoce și mai pronunțată a centrilor germinali ca și apariția unui număr crescut de plasmocite pironinofile care nu infiltrează numai cordoanele ci și zona paracorticală.

Tabloul microscopic menționat se întîlnește în reacțiile imune eficiente cum sînt cele din trans-

plantul de organe, vaccinări, boli infecţioase benigne şi perioada premetastatică a cancerului. În infecţiile complicate, în bolile de autoagresiune, în formele metastatice de cancer, tabloul microscopic descris se estompează sau dispare în urma suprapunerii altor modificări histologice condiţionate de caracterul bolii respective. Astfel, caracterul piogen al unor infecţii duce la apariţia de microabcese ganglionare, după cum unele bacterii sau ciuperci produc de multe ori granuloame caracteristice agentului patogen respectiv modificîndu-se structura ganglionului. În cancer, producerea metastazelor remaniază de asemenea complet structura organului.

În sfîrşit, în leucemii şi în tumorile proprii ale ganglionilor, numite limfoame maligne, structura normală a organului este complet dispărută, înlocuită de hiperplazia celulară neoplazică. În ultimul timp, se insistă tot mai mult asupra posibilităţii ca solicitările imunologice prelungite, patologice, să genereze în cele din urmă proliferări leucemice sau tumorale la nivelul ganglionilor limfatici. De fapt, Rubin Popa (1958) insistase încă de acum 20 de ani asupra faptului că infecţiile prelungite pot produce tablouri histologice asemănătoare leucemiilor sau limfoamelor maligne, presupunînd că ele ar avea un anumit rol în apariţia acestor boli. În acelaşi sens, Macavei şi colab. (1957) au descris cazuri în care pacienţi, care au evoluat ani de zile cu tabloul histologic al unor limfadenite reactive, au prezentat, la un moment dat, leucemii sau tumori ganglionare maligne.

Problema a fost reluată de Miller şi Osoba (1967) care susţin că există numeroase observaţii în sensul că un proces autoimun prelungit (anemii hemolitice, trombocitopenii, lupus eritematos, reumatism, dermatomiozită, sindrom Sjögren) se complică cu limfoame maligne. După aceşti autori, există riscul ca reacţiile imune prelungite să « escaladeze » în procese leucemice sau tumorale, fapt ce poate fi demonstrat şi experimental. Astfel, 20% din şoarecii NZB care supravieţuiesc unei anemii hemolitice dezvoltă limfoame maligne, după cum 30% din şoarecii hibrizi F^1, supravieţuitorii unei reacţii de grefă contra organism (indusă prin inocularea de limfocite parentale), sucombă prin limfom malign. Incidenţa leucemiei la unele tulpini de şoareci, puţin susceptibili de a face boala, poate fi crescută pînă la 50% prin injectarea acestora, la naştere, cu celule incompatibile antigenic. Se constată de asemenea un număr apreciabil de mieloame la nutriile care au făcut boala aleutină. Limfosarcoame experimentale au fost de asemenea obţinute de Moraru şi colab. (1974) prin solicitări imunologice prelungite.

Lukes şi Collins (1974) individualizează, în cadrul limfoamelor maligne, tumorile constituite din celule limfoide blastice (imunoblaste), apărute la pacienţi cu boli cronice cu caracter imun cum ar fi formele grave de reumatism sau lupusul eritematos sistematizat. Aceste tumori, denumite de ei sarcoame imunoblastice, apar brusc, după o evoluţie de cîţiva ani a bolilor menţionate, avînd o evoluţie rapidă, dramatică şi ducînd la moarte în 2—3 luni. De aceeaşi natură par să fie şi limfoamele întîlnite la bolnavi cu sindrom Sjögren, cu diferite boli de imunodeficienţă sau la receptorii de transplante supuşi terapiei imunodepresive. Tumori identice se întîlnesc şi la bolnavi în vîrstă fără evidente semne de reacţie imună anormală. Aceste tumori se pare că se produc — după unii autori — în organismele epuizate de boli sau de vîrstă în urma unei solicitări antigenice prelungite.

În sfîrşit, structura ganglionului poate fi modificată de depunerea secundară de lipide în celulele limforeticulare hiperplaziate (aşa cum se întîmplă în leziunile constituite în cadrul histiocitozei X) sau de hiperplazia celulelor macrofage indusă de o tulburare a metabolismului lipidic şi încărcarea lor cu substanţe lipidice (cum se observă în dislipoidoze sau tezaurismoze).

Modificarea structurii ganglionare oferă anatomopatologului posibilitatea de a recunoaşte boala. Dacă, de cele mai multe ori, se stabileşte cu destulă uşurinţă diagnosticul unor boli leucemice sau neoplazice şi există cîteva infecţii sau infestaţii care, prin specificitatea leziunii, permit recunoaşterea etiologiei lor, în majoritatea adenopatiilor inflamatorii, modificarea lor nu este caracteristică unui anumit agent etiologic. După cum spunea Rubin Popa, faţă de numărul mare de factori inflamatori care acţionează permanent asupra organismului, acesta are mult mai puţine modalităţi de reacţie. Urmarea este că factori diferiţi produc modificări microscopice identice. În aceste cazuri, datele furnizate de examenul histologic care indică o limfadenită reactivă trebuie integrate într-o anamneză atentă şi completate cu alte examinări de laborator (în special bacteriologice, virusologice şi parazitologice) în scopul stabilirii etiologiei bolii.

Aspecte citologice. Celularitatea ganglionului normal se modifică cînd ganglionul este supus la diferite agresiuni: se schimbă proporţia celulelor, apare metaplazia, anaplazia şi — în cazul invaziilor tumorale — metastaza.

Ganglionul limfatic ia parte la numeroase procese fiziologice sau patologice care au loc în organism. El conţine porţiuni care, din punct de vedere citogenetic, au o funcţiune specializată, dar a căror capacitate celuloformatoare nu se manifestă în stare normală. El va reacţiona diferit sub aspect citologic, după natura factorului stressant şi după capacitatea reacţională a persoanei respective. Participarea la procesul morbid a formaţiunilor limfoide specializate sau a celulelor diferenţiate, dar cu posibilităţi citogenetice şi funcţionale multiple, va determina aspecte citologice diferite.

Sub influenţa diferiţilor factori, geneza elementelor celulare din ganglioni se poate opri într-un stadiu timpuriu, nediferenţiat sau slab diferenţiat, reticular, blastic etc. Se va dezvolta astfel o hiperplazie reticulară sau limfatică simplă sau o virare plasmocitară ori monocitară în reacţiile imune, infecţiile microbiene, ori alte boli (viroze). În aceste împrejurări, celulele componente ale ganglionului îşi schimbă structura şi aspectul, suferind transformări care trădează o citogeneză mai intensă şi o activitate globulinoformatoare crescută.

În anumite afecţiuni cronice cu formarea de granuloame, ca tuberculoza sau sarcoidoza, histocitul şi probabil şi celula reticulară suferă modificări caracteristice (celulă epiteloidă). În dislipoidoze se încarcă cu diferite grăsimi. În procesele neoplazice ale ţesutului limfatic (limfoamele maligne), atît celulele reticulare, cît şi cele limfatice, îşi vor arăta capacitatea anaplaziantă îmbrăcînd caracterele celulei maligne datorită unui metabolism viciat sub acţiunea agentului cancerigen.

În metastazele canceroase, ganglionul aflat la început într-o fază de reacţie hiperplazică va fi, ulterior, invadat de celule canceroase.

Vom face, în cele ce urmează, o descriere sumară a celulelor care apar în ganglion în aceste procese patologice.

*

CITOLOGIA ÎN LIMFADENOPATIILE INFLAMATORII (acute, cronice, specifice, nespecifice, dismetabolice)

Limfocitul nu suferă modificări importante de structură în afară de întinerirea lui, astfel încît — de la limfocitul mic, adult, care domină în ganglionul normal — se ajunge, prin procesul de modulaţie, la toată gama de limfocite tinere (prolimfocit, limfocit mare, limfoblast), la celula mare hiperbazofilă. Este transformarea unanim admisă azi datorită capacităţii de răspuns a limfocitului mic la diferiţii stimuli antigenici. Majoritatea limfocitelor din limfadenitele reactive este alcătuită din limfocite întinerite (prolimfocite); în unele împrejurări — ca, de exemplu, în toxoplasmoză, ca şi în oricare adenită acută hiperplazică — apar într-un procent însemnat şi limfoblaşti care, morfologic, nu se deosebesc cu nimic de limfoblastul tipic.

Plasmocitul, rar întîlnit în ganglionul normal, apare mai frecvent în unele limfadenite inflamatorii (rubeolă, de exemplu) şi chiar în limfadenitele acute microbiene. Acest plasmocit are forma şi structura plasmocitului adult, obişnuit şi nu suferă nici o alterare morfologică în agresiunile microbiene. În unele cazuri de limfadenite reactive cu accentuată hiperplazie, întîlnim şi plasmocite tinere (proplasmocite, plasmoblast) (Fig. 25, 26).

Celulele mari hiperbazofile (adenoblaşti, germinoblaşti, imunoblaşti etc.) sînt celule care — ca formă şi structură — se aseamănă foarte mult cu hemocitoblastul clasic. Pe cînd însă hemocitoblastul propriu-zis, considerat ca celulă hematopoietică, se întîlneşte rareori în ganglionul normal, îl întîlnim foarte des ca celulă mare hiperbazofilă. Dimensiunile lui variază de la 15—20 μ la 30—40 μ. Nucleul este, în general, rotund, prezentînd destul de rar o uşoară înfundare, are o structură regulată destul de densă, cu ochiuri strînse. Nucleul conţine, de obicei, 1—2 nucleoli, nu prea mari, albaştri. El este net delimitat, în jurul lui apărînd uneori un halo mai deschis, perinuclear. Citoplasma, uniform dispusă în jurul nucleului, se remarcă printr-o bazofilie intensă.

Celula mare hiperbazofilă nu este o celulă reactivă antigen specifică, aşa încît se întîlneşte în condiţii etiologice foarte variate: infecţii cronice, acute, parazitare etc. Aceasta este, prin excelenţă, celula prezentă în toate adenitele reactive indiferent dacă sînt benigne sau maligne. Era şi mai este încă desemnată sub denumiri foarte variate: celulă endotelială indiferentă, celulă de trecere sau celulă foliculară, alături de denumirile menţionate mai sus, denumiri care — toate — denotă destulă nesiguranţă în ceea ce priveşte originea ei. Aschoff deja, observînd hipertrofia centrilor foliculari în infecţii, propusese ca aceştia să fie denumiţi centri reactivi. Paralel cu hipertrofia lor, evidentă pe secţiunile histopatologice, pe frotiurile provenite din ganglionii de inflamaţie, apar celule mari, hiperbazofile. Ele sînt foarte bine vizibile pe frotiu, fiind mai net detaliate ca pe secţiuni. Densitatea lor este variabilă, uneori foarte mare; fiind însoţită şi de o proliferare şi întinerire a limfocitelor şi limfoplasmocitelor — elemente cu bazofilie intensă a citoplasmei — frotiul apare, la microscopul optic, de culoare albastră intensă. Este aşa-zisa « limfadenită albastră » (Pl. I, II), întocmai ca şi măduva albastră a eritropoiezelor exuberante.

Este dificil sau chiar imposibil să ne dăm seama, pe frotiu, de apartenenţa acestor celule mari hiperbazofile. Ele pot să provină din *centri foliculari* (celule hiperbazofile foliculare sau germinoblaşti) dar pot avea originea şi în *pulpa corticală* (celula matcă bazofilă — Lennert) aşa cum pot fi şi *celule reticulare* sau *histiocite* modificate în urma agresiunii. În acest sens, chiar dacă sînt morfologic identice, din punct de vedere genetic şi funcţional diferă: dacă celula T reacţionează sub influenţa stimulului, ea se va transforma într-o celulă mare hiperbazofilă imunocompetentă; procesul se petrece

în afara centrilor germinativi. Dacă este interesat limfocitul B, modulația se petrece în centrul germinativ, generînd, fie imunoblastul B, care se va transforma în plasmocit sau într-o celulă limfoplasmocitoidă, fie germinoblastul și celula limfoidă B imunoincompetentă (Lennert). Problema posibilităților actuale de identificare a celulelor care apar în ganglion în cursul conflictelor imune s-a discutat pe larg la capitolul de fiziologie.

Söderström descrie celulele hiperbazofile sub un nume generic de *celule matcă blastice*, insistînd asupra beterogenicității lor. Prezența sau predominanța lor pe frotiu îi conferă acestuia o individualitate. Söderström deosebește trei clase:

1. *Celule matcă mari, palide, cu citoplasmă abundentă*, corespunzînd celulelor reticulare mari care domină în anumite reticuloze maligne, mai ales în leucemia monocitară, precum și în unele tipuri de adenopatii reactive (Fig. 27, 28);

2. *Celule matcă mari, bazofile, de două tipuri: unul cu citoplasmă abundentă* (Fig. 29, 30), frecvente în adenopatii subacute și subcronice « mai slab definite », adeseori asociate cu celule plasmatice (în toxoplasmoze, mononucleoze și în limfoamele maligne); al doilea tip este *cu citoplasmă redusă* (Fig. 31) limitată la o bandă îngustă în jurul nucleului, corespunzînd germinoblaștilor (Lennert), imunoblaștilor (Dameshek), hemocitoblaștilor (Pavlovski) sau — în parte — celulelor tranziționale (Fagraeus) sau celulelor limforeticulare mari (Moeschlin). Acestea se întîlnesc cu predilecție în adenopatiile din amigdalite, herpes zoster, mononucleoză și toxoplasmoză, în faza de început, precum și în ganglionii reactivi, în teritoriile satelite cancerelor, înaintea apariției metastazelor;

3. *Celulele matcă mici, cu citoplasmă redusă* la o bandă subțire, abia vizibilă în jurul unui nucleu vezicular (Fig. 32). Acest tip de celule formează substratul celular dominant în unele limfadenopatii cu evoluție cronică sau subacută, ca de exemplu în sarcoidoză, sindrom Felty etc. Există celule care, morfologic, seamănă sau sînt chiar identice cu așa-zisele celule reticulare limfoide (Rohr, Moeschlin) și este foarte probabil ca acestea să formeze una din categoriile de limfocite mici, adulte, care se vor diferenția în diferite tipuri de celule hiperbazofile. În figurile 33—34, sînt surprinse într-un singur cîmp unele din celulele bazofile descrise mai sus.

Am insistat mai mult asupra acestor celule hiperbazofile, deoarece ele constituie celulele cheie în toate procesele reactive care se petrec în ganglion. Identificarea originii și aprecierea funcției și rolului lor — chiar și numai pe baze morfologice — nu trebuie privită ca o performanță a citologului, ci se impune ca o necesitate care apare imperioasă acum cînd s-au înregistrat progrese terapeutice substanțiale în limfoamele maligne, cînd s-a observat că prognosticul și evoluția pot fi apreciate după tipul celulei și răspîndirea ei și că morfologia celulei este determinată de originea și funcția ei. Aceasta este calea pe care o urmează și histologia care se străduiește ca, pe baza achizițiilor recente citogenetice, fiziologice și imunologice, să grupeze pe aceste baze noi afecțiunile limfoganglionare.

Celulele din sistemul fagocitelor mononucleare suferă transformări în procesele patologice benigne și maligne. În adenitele inflamatorii, primul semn al așa-zisei reacții reticulare este înmulțirea și creșterea în volum a celulelor. Nucleii sînt rotunzi sau ovalari, unul sau chiar doi într-o celulă. Structura lor este fină, rețeaua de cromatină mai laxă ca în celulele reticulare normale, ceea ce le dă un aspect mai palid. Nucleolii — prezenți în număr de 1—2 — sînt rotunzi și deschiși la culoare. Membrana nucleară este net trasată, citoplasma întinsă, abundentă, de obicei difuz delimitată, are o culoare cenușie-albastră, rareori intens bazofilă și, în anumite împrejurări, acidofilă. Aceste celule au activitate fagocitară. Nu pot fi confundate cu celulele mari hiperbazofile care orice dimensiuni ar avea își păstrează forma și caracteristicile unei celule blastice și nu pot fi confundate nici cu celulele reticulare din limfoamele maligne, hodgkiniene sau nehodgkiniene care, după cum vom vedea, au cu totul alt aspect. Aceste celule se întîlnesc mai ales în procesele inflamatorii cronice specifice (tbc, sarcoidoză) sau parazitare. În adenitele inflamatorii acute de natură microbiană, virală, lues, în care se dezvoltă procese reactive prin conflictul antigen-anticorp, celula reactivă ia aspectul celulei mari hiperbazofile.

O altă modificare a macrofagelor apare în *dislipoidoze* (tezaurismoze). Celulele se încarcă cu grăsimi (cerebrozide în boala lui Gaucher, sfingomielină în Niemann-Pick), datorită deficienței unor enzime (glucocerebrozidaza, respectiv sfingomielinaza).

Celulele Gaucher sînt macrofagele din cordoanele reticulare cu un catabolism alterat printr-un deficit enzimatic, ceea ce produce încărcarea lor cu diferite cerebrozide (kerazină). Se găsesc frecvent în splină, în măduva osoasă sau alte țesuturi și mai rar în ganglioni.

Sînt celule de dimensiuni mari (30—50—80 μ), rotunde, poligonale sau piriforme. Nucleii (unul sau mai mulți), situați central sau periferic, sînt mici, rotunzi sau ovalari, cu cromatină densă, hipercromatică sau, dimpotrivă, mai palizi, cu stroma cromatiniană laxă, lăsînd să se zărească nucleolul. Citoplasma este bogată, formată din două zone distincte: una, periferică, omogenă, hialină și alta, centrală, fie de aspect vacuolar spumos, fie — mai frecvent — cu o structură lamelară, filamentoasă. Aspectul depinde de felul în care se condensează kerazina.

Celulele Niemann-Pick au aceeaşi origine, provenind însă cel mai adesea din celulele endoteliale vasculare. Sînt încărcate cu sfingomielină. Se întîlnesc cu egală frecvenţă în măduva osoasă, splină, ficat şi alte ţesuturi. Dimensiunea celulelor (20—50 μ) este mai redusă decît a celulelor Gaucher. Nucleul este mic, reticular, nucleolat, fiind situat de obicei la periferia celulei. Citoplasma, datorită dizolvării grăsimilor, este vacuolară, spumoasă, cu aspect de fagure. Între aceste vacuole, mai spre centrul celulei, apare o citoplasmă omogenă, acidofilă.

Celula epiteloidă este celula care însoţeşte îndeosebi procesele inflamatorii granulomatoase, mai rar şi pe cele maligne. Ca structură seamănă cu fagocitele mononucleare din care derivă; se poate urmări şi filiaţiunea dintre aceste două celule, argument în plus pledînd pentru originea ei. Celula epiteloidă are conformaţie specială, cu nucleul alungit, ovalar, de 15—20 μ, uneori uşor încurbat, cîteodată mai ascuţit la capete, cu o reţea de cromatină, în general fină, cu grunji mici, bine conturaţi, dînd reţelei un aspect microvacuolar. Celulele cele mai tinere conţin 1—2 nucleoli mici, albaştri, abia vizibili. Citoplasma este abundentă, alungită (20—35 μ), are o structură laxă, uneori cu granulaţii fine; culoarea e albastră-cenuşie, palidă. Membrana celulei este imprecis delimitată. Întîlnite şi izolat, celulele epiteloide se prezintă de cele mai multe ori însă mai multe la un loc, nucleii plutind într-o masă de citoplasmă abundentă (Fig. 83). Grupate mai multe la un loc, într-o anumită configuraţie, ele constituie celule gigante patognomonice pentru leziunile tuberculoase şi sarcoidoză. Se întîlnesc însă şi în alte procese cu caracter inflamator şi granulomatos, fie izolat, fie în grupuri (Nicolas Favre, lues, lepră, tularemie, Hodgkin). Apreciate izolat, nu prezintă deosebiri structurale caracteristice vreuneia din aceste boli. În limfogranulomul inghinal, sînt mai mici, cu un nucleu mai condensat (Bartha).

Celulele gigante întîlnite în ganglioni sînt de mai multe feluri. În limfadenopatiile netumorale, cea mai frecventă celulă gigantă este *celula Langhans*, descrisă în tuberculoză încă din 1868. Este semnalată şi în sarcoidoză, bruceloză, lepră, lues, limfogranulomul inghinal, deci — în general — în procesele inflamatorii cu formarea de granuloame în care sînt prezente şi celulele epiteloide. Constituie o varietate interesantă, asupra originii şi formării căreia s-au purtat numeroase discuţii. În ganglion, este sigur că are la bază celula epiteloidă, din care ia naştere prin segmentarea intracitoplasmatică a nucleilor sau prin fuziunea mai multor celule, nucleii aşezîndu-se de obicei la periferie.

Celula Langhans are dimensiuni mari atingînd sau chiar depăşind 50—100 μ. Este alcătuită dintr-o mulţime de nuclei de celule epiteloide (5—30—40), aşezaţi circular, în semilună sau ca un meterez, la periferia unei mase de citoplasmă amorfă, palidă, de culoare roz-cenuşie, fără delimitare precisă. În această formă tipică şi într-un anumit ansamblu lezional, este patognomonică pentru leziunea tuberculoasă. Nu se găseşte prea des pe frotiu şi în nici un caz cu frecvenţa cu care o vedem în secţiunile histologice. În alte limfadenopatii, este mult mai rară şi se observă aproape numai pe secţiuni.

În ganglionii sateliţi cancerelor ca şi în alte condiţii în care există procese de necroză, pot surveni celule gigante de corp străin ca o consecinţă a reacţiei histiocitare faţă de grăsimile puse în libertate de tumoare. *Celula gigantă de corp străin* se întîlneşte în organism oriunde apar structuri greu metabolizabile, venite din exterior (fire chirurgicale, substanţe grase, particule solide, paraziţi) sau proprii organismului (fire de păr, secreţii glandulare bogate în grăsimi, depozite minerale). Aceste celule provin din hiperplazia macrofagelor (celule reticulare, endoteliale, histiocite) care încearcă să îndepărteze acest material prin fagocitoză; în aceste cazuri, diviziunea nucleului nu este urmată de diviziunea citoplasmei. În ganglioni, apar în special în legătură cu prezenţa de grăsimi provenite din dezintegrarea unor celule (de ex. celule tumorale) sau după limfografii. Apar ca celule mari, cu mulţi nuclei, asemănătoare celulelor Langhans; dar, spre deosebire de acestea, nu au totdeauna repartizarea constant periferică a nucleilor în coroană. Există atît ca celule cu nucleii aglomeraţi la un pol, cît şi — mai rar însă — cu nucleii dispuşi uniform sau central. În citoplasma abundentă, se poate recunoaşte corpul străin (fire, spori, picături de grăsime, solide) (Fig. 35).

*

În unele din procesele despre care am vorbit, mai ales acelea inflamatorii, fondul frotiului ne oferă aspecte utile pentru diagnostic. Astfel, adenograma albastră este caracteristică pentru procesele hiperplazice în care celulele au o intensă activitate globulinoformatoare. Masa amorfă de culoare albastră deschis, presărată cu numeroase formaţiuni granulare mici, cu mulţi nuclei liberi, denotă o fragilitate celulară care apare adeseori în hiperplaziile reticulare, fie benigne, fie maligne. Un fond neomogen, albastru-cenuşiu murdar, amestecat cu zone acidofile, conţinînd numeroase detritusuri celulare, formate mai ales din polinucleare distruse, indică un proces inflamator — supurativ, microbian sau parazitar. Masa de necroză amorfă, omogenă, acidofilă (amfofilă) şi fără detritusuri de polinucleare, cînd nu există o supuraţie, este caracteristică pentru tuberculoză.

CITOLOGIA ÎN LIMFADENOPATIILE TUMORALE PRIMITIVE (leucemii, limfoame maligne)

Limfadenopatiile tumorale sînt de două feluri: unele în care procesul de malignizare interesează celulele autohtone ale ganglionului limfatic şi anume celulele reticulare şi limfatice şi altele în care malignizarea vine din afară, ganglionul fiind invadat pe cale limfatică sau sanguină cu celule plecate din tumoarea extraganglionară. În cea de-a doua situaţie, ne dăm uşor seama că, printre celulele proprii ale ganglionului, au apărut elemente străine, tumorale sau nu. În cazul proliferării autohtone, de multe ori — dacă privim celula izolat — este foarte greu să se facă o deosebire precisă între celula normală şi cea reactivă sau malignă; aceasta mai ales cînd este vorba de celule care se găsesc în acelaşi stadiu de maturare şi au o bazofilie pronunţată, dovada unei accentuate activităţi metabolice. Monotonia celulară pare să pledeze pentru malignitate, după cum varietatea mare de celule pledează pentru un proces reactiv chiar şi atunci cînd cauza declanşatoare este cancerul. Înainte de apariţia metastazei, citologia ganglionului satelit unui proces tumoral este cea caracteristică ganglionului de reacţie, ganglion albastru cu hiperplazie limforeticulară, cu înmulţirea celulelor hiperbazofile. Acest aspect persistă un timp şi apoi este înlăturat treptat, pe măsură ce invazia tumorală progresează.

În ambele situaţii amintite — tumori primare sau tumori metastatice — există anumite criterii de apreciere a malignităţii care diferenţiază proliferarea malignă de proliferarea nemalignă. Aceste criterii privesc *celula*, *ansamblul celular* şi *fondul frotiului*. Să acordăm în cele ce urmează cîteva rînduri acestei probleme.

Într-un ganglion normal, domină celulele diferenţiate ajunse la maturaţie şi aflate într-o stare de repaus relativ. Într-un ganglion stimulat, dintr-un motiv sau altul, aflat în plină activitate, starea de linişte dispare, apărînd în schimb proliferarea cu noi tipuri de celule înzestrate cu activităţi speciale într-o varietate mai mare datorită şi celulelor de vîrste diferite, deci un polimorfism celular, spre deosebire de uniformitatea din ganglionul normal. Această proliferare nu este antigen specifică. Pînă la acest punct, citologia este aceeaşi, fie că stimulul este hiperplazic, fie că este neoplazic.

În proliferarea malignă, celula scapă de sub controlul informaţiei normale. Ea se poate opri într-un anumit stadiu de maturare, de obicei acela de tip blastic, rezultînd o mare acumulare de celule de acelaşi tip (leucemie), cu sau fără modificări de formă şi structură. Cînd acest proces cuprinde un număr mare de celule de aceeaşi vîrstă, tabloul este monomorf, uniform; dacă interesează celule diferite, avem o proliferare polimorfă. Şi una şi alta se întîlnesc în tumorile ganglionare primare (leucemii, limfoame etc.). Nu se poate susţine însă că polimorfismul, aşa cum se pretindea la un moment dat, ar fi caracteristic numai malignităţii (aceasta, bine înţeles, în cazul ganglionului !).

În ceea ce priveşte celula propriu-zisă, pe lîngă cele menţionate pînă acum privind oprirea ei într-un stadiu de diferenţiere mai precoce, ea va suferi anumite modificări de structură şi modificări morfologice care permit citologului să o claseze ca celulă transformată tumoral. Menţionăm cîteva din aceste caractere şi anume: nuclei măriţi ca volum şi cu indicele nuclear crescut; mitoze cu cromozomi mai numeroşi şi adesea aberanţi; nucleoli neobişnuit de mari, variaţi ca formă şi care sugerează malignitatea, dar pot fi prezenţi în orice alt tip de proliferare (lipsa lor nu este un argument împotriva malignităţii).

Ceea ce mai trebuie să menţionăm este gigantismul celular: celule mari, anormale, cu nuclei diformi, cu nucleoli mari, numeroşi, cu structura cromatiniană foarte inegală, laxă sau dimpotrivă condensată sub formă de grunji compacţi; citoplasma chiar dacă este abundentă, raportul nucleo-citoplasmic înclină în favorul nucleului. Apariţia celulelor gigante, patognomonice pentru un proces malign numai într-un anumit context, poate fi privită ca efectul unei mutaţii, cu sau fără consecinţe genetice; dispare fără urmaşi sau asigură o succesiune. Celulele mici care conferă frotiului un aspect monomorf au exact aceeaşi valoare indicatoare pentru malignitate ca şi cele gigante.

Un aspect destul de des întîlnit este aglomerarea de nuclei de celule limfatice sau histiocitare dar mai ales histiocitare (Fig. 36). Într-un frotiu bogat, bine întins, întîlnim din loc în loc astfel de placarde de nuclei îngrămădiţi unul în altul, uneori suprapuşi, în general de culoare mai deschisă decît restul celulelor. Citoplasma lor nu se observă, pierzîndu-se în fondul frotiului. Pentru unii autori (Söderström) astfel de placarde nucleare constituie un argument puternic de malignitate, evident în limfoamele maligne. Foarte frecvent, le întîlnim şi în adenitele reactive, avînd acelaşi caracter. Nu există o explicaţie plauzibilă privind formarea acestor agregate; este însă foarte probabil că ele sînt celule reticulare sau endoteliale detaşate prin aspiraţie puternică din stroma reticulară sau endoteliul sinusal hiperplaziat în procesele reactive tumorale şi netumorale.

Fondul frotiului trebuie luat şi el în considerare. În ganglionii normali, cu celulele în repaus sau în ganglionii de inflamaţie cronică, cu o slabă reacţie

celulară, fondul este clar, foarte puțin pătat. În hiperplaziile reactive pronunțate, cu o puternică proliferare celulară, inflamatorie sau tumorală, fondul este colorat în diferite nuanțe de albastru și anume: cu atît mai albastru, cu cît celulele sînt mai tinere, deci mai friabile. Cea mai puternică bazofilie se întîlnește în leucemiile acute și în limfoamele maligne cu celule tinere slab diferențiate (Pl. III). În procesele reactive hiperplazice, celulele mari hiperbazofile nu sînt atît de friabile ca celulele leucemice, existînd și un număr mai ridicat de celule intermediare sau ajunse la maturație, așa încît fondul va fi mai puțin albastru.

Din aceste date, putem trage cîteva concluzii orientative: proliferarea malignă în ganglion, mono- sau polimorfă, nu se poate deosebi întotdeauna de proliferarea benignă; monomorfismul celular (proliferarea uniformă și egală) poate fi privit, mai degrabă decît polimorfismul, ca expresia unui proces malign, fie că proliferarea este blocată în stadiul blastic, fie într-un stadiu mai puțin diferențiat (unele limfoame maligne nehodgkiniene); polimorfismul este caracteristic malignității atunci cînd este marcat de apariția unor celule cu un grad important de anormalitate, în număr mare, capabile de reproducere și la care se pot urmări etapele transformării de la celula mai puțin modificată, la cea mai alterată (Hodgkin de exemplu); asemenea celule anormale apar și în proliferările benigne, dar nu ating nici numărul, nici intensitatea alterărilor din procesele maligne și nici nu sînt capabile de reproducere susținută; pentru a afirma cu oarecare siguranță malignitatea, legată atît de cantitatea de celule, cît și de intensitatea alterărilor, este nevoie de o anumită durată a evoluției în timp pentru ca acumularea de celule să ajungă la un anumit nivel; există criterii care definesc malignitatea în celulele considerate izolat, acestea însă trebuie apreciate în contextul celor spuse mai sus.

*

În limfadenopatiile tumorale primare, atît *limfocitul*, cît și, mai ales, *celula reticulară* sînt supuse celor mai variate alterări ale formei și structurii.

Limfocitul are uneori particularități structurale diferite, în leucemia limfocitară cronică și în limfomul malign nehodgkinian. În leucemia limfocitară cronică — nu însă în toate cazurile — nucleul prezintă condensări importante ale cromatinei care apare neregulată, cu zone mai clare între grunjii compacți, grosolani (Fig. 135). Este un aspect destul de caracteristic al limfocitului, în unele cazuri din această boală. În limfomul malign limfocitic diferențiat, domină limfocitele adulte, în general de aceeași mărime, cu rețeaua de cromatină a nucleului densă, dar egală, fără condensări și cîteodată cu microvacuole care se întîlnesc și în citoplasmă (Fig. 183, 184, 185).

În leucemiile limfatice acute și limfoamele maligne puțin diferențiate (limfoblastice), celula care domină este limfoblastul, cu sau fără abateri importante de la limfoblastul nepatologic (Fig. 143, 144, 186, 187).

Plasmocitul va suferi modificări în ceea ce privește maturitatea celulei, mai ales în localizarea ganglionară a plasmocitomului sau leucemiei cu plasmocite (Fig. 147—150).

Celula reticulară (histiocitară) este cea care prezintă cele mai mari abateri de la celula normală. Deosebim astfel mai multe tipuri:

a) *Celule mici*, de 10—12 μ, monomorfe, cu nuclei rotunzi sau foarte discret ovalari, cu structura reticulară densă, majoritatea fără nucleoli; citoplasma bazofilă, în general redusă, înconjoară nucleul în întregime sau uneori se pierde. Sînt celulele care se întîlnesc de obicei în adenitele reactive (Fig. 70);

b) *Celule mari*, în jur de 15—20 μ sau și mai mari, polimorfe, rotunde, alungite, poligonale, cu nucleul regulat conturat, avînd o structură variabilă după natura procesului, cu sau fără nucleoli albaștri, de formă și mărimi inegale; citoplasma este albastră mai palidă, foarte laxă, friabilă. Aceste celule se întîlnesc atît în hiperplazia reticulară din adenitele reactive (Fig. 71, 72), precum și — cu diferite deformări — în reticulosarcoame (Fig. 189, 190);

c) *Celule spongioase* de 15—20 μ, lipsite adeseori de citoplasmă care, dacă se mai observă, are o culoare albăstruie-cenușie și limite neprecise. Nucleul este deformat, cu un contur neregulat, are o rețea de cromatină mai densă, neomogenă, cuprinzînd în ochiurile ei nucleoli palizi, uneori abia vizibili. Celula, în întregime, dar mai ales nucleul, au un aspect spongios asemănător unui burete (Fig. 191, Pl. XXX);

d) *Celule gigante monstruoase*, de 35—50 μ, care prezintă cele mai neașteptate monstruozități nucleare datorită atît formei, cît și structurii nucleului: în formă de corn, romboidal, polilobat, cromatina este grunjoasă striată. Nucleolii sînt mari, inegali ca formă și mărime, albaștri sau metacromați; citoplasma abundentă are o structură neomogenă, pătată, de obicei fără vacuole, de culoare albastră-cenușie. În ansamblu sugerează transformarea malignă a histiocitelor aflate în stadiul lor încă nematurizat de histioblaști (Fig. 197—200);

e) *Celule gigante Sternberg* care reprezintă unele din cele mai interesante modalități de transformare a celulei reticulare și în același timp o celulă în care se pot urmări etapele filiațiunii, de la celula reticulară și pînă la cea mai monstruoasă formă a celulei Sternberg. Este celula care asigură diagnosti-

cul de certitudine în limfogranulomatoza malignă.

Această celulă nu-şi are originea exclusiv în celula reticulară ci ea poate deriva din oricare celulă mezenchimală: reticuloendotelială, din sinusurile sau pereţii capilarelor, din celula histiocitară, conjunctivă, epiteloidă, adventială, din limfocit. Aşa cum vedem pe frotiuri sau amprente, este cert că putem stabili trecerea, prin anumite transformări nucleocitoplasmatice, de la celula reticulară la celula Sternberg. Celula Sternberg este o celulă mare, gigantă care măsoară între 20—100 μ, cu o citoplasmă bogată, omogenă sau spongioasă, rareori vacuolizată sau cu resturi fagocitate de alte celule, colorată diferit (albastru intens, albastru cenuşiu). Nucleul şi nucleolul sînt elementele cele mai caracteristice. Nucleul este mare, ocupă cea mai mare parte din celulă, este rotund, ovalar, înmugurit, polilobat; celula poate conţine unul sau mai mulţi nuclei izolaţi sau suprapuşi, aşezaţi uneori faţă în faţă (kissing cells) şi păstrează, mai mult sau mai puţin modificată, structura celulei din care provine (reticulară). Reţeaua de cromatină este laxă, cu grunji de mărimi diferite, cu spaţii clare între ei, condensată în jurul nucleului sau la periferie, dînd impresia unei membrane nucleare îngroşate (în realitate este o membrană dublă). Nucleolii intens bazofili sînt de dimensiuni mari putînd ajunge pînă la 20 μ. Au cele mai neaşteptate forme: rotunzi, ovalari, dreptunghiulari sau în lacrimă etc. Întocmai ca şi structura nucleului care, odată cu îmbătrînirea celulei, devine mai veziculos, tot aşa şi nucleolii îşi pierd conţinutul, devin palizi, ajungînd la aspectul unei cavităţi goale înconjurate de o bandă de cromatină mai îngroşată sau dispar cu totul. Pînă a nu ajunge la acest aspect, celula care va deveni celulă Sternberg trece printr-o serie de transformări succesive care pot fi uşor urmărite pe frotiurile ganglionare. Cu toate că oricare celulă derivată din celula mezenchimatoasă poate fi celula mamă, cel mai adesea filiaţiunea se observă de la celula reticulară. Transformarea se face în mai multe etape: în etapa 1-a, celula reticulară se măreşte în întregime, citoplasma se lărgeşte şi devine bazofilă; reţeaua cromatiniană a nucleului devine mai laxă, nucleul creşte în volum, ca şi nucleolii care se colorează mai intens bazofil. Ceea ce caracterizează această primă etapă este mărimea volumului celulei, cu modificările structurale şi morfologice amintite. În etapa a 2-a, pe lîngă continuarea creşterii în volum a celulei, modificările structurale în nucleu devin mai vizibile, apar modificări de contur ale membranei nucleare, incizări, înfundări, înmuguriri, nucleolul devine din ce în ce mai voluminos şi diform, iar în citoplasmă, care îşi măreşte şi ea volumul, pot apărea microvacuole. În etapa a 3-a, deformările nucleului sînt mai pronunţate, el devine polilobat, fiecare lob sau numai unii dintre ei conţinînd cîte un nucleol mare, albastru. Reţeaua de cromatină devine mai veziculară, grunjii compacţi, condensaţi în jurul nucleolului şi spre periferia nucleului. Prin diviziuni atipice intraplasmatice, celula mononucleată dă naştere celulei polinucleate caracteristică şi ea acestei faze. Citoplasma este abundentă, slab bazofilă, cu rare vacuole, conturul în general bine delimitat, alteori şters. Cele mai multe celule însă îşi pierd citoplasma apărînd numai nucleii giganţi şi monstruoşi. Ultima etapă, a 4-a, este cea a îmbătrînirii acestor celule gigante care nu mai sînt capabile de nici un fel de activitate. Citoplasma îşi pierde bazofilia, devine cenuşie, palidă, slab acidofilă, poate să conţină vacuole numeroase, mari sau mici, nucleul devine din ce în ce mai vezicular, apare picnoza, fenomene de carioliză, nucleolii îşi pierd conţinutul apărînd ca nişte pete clare.

Alături de această celulă derivată cu siguranţă din celula reticulară transformată, în boala Hodgkin există şi un al doilea tip de celulă gigantă care derivă din limfocitul T alterat de infecţia virală. Este un proces similar cu acela care se petrece, *in vitro*, în culturile de limfocite stimulate. Şi în cazul bolii Hodgkin se poate urmări filiaţiunea de la limfocitul adult la celula mare, hiperbazofilă, rotundă, cu nucleul mai compact, cu reţeaua de cromatină densă, pînă la celula gigantă care păstrează caracterele celulei blastice: bazofilia citoplasmei, cu sau fără vacuole, cu unul sau doi nuclei mari, de obicei rotunzi, cu structura cromatiniană mai omogenă, cu nucleoli albaştri de dimensiuni diferite, dar fără forme atît de variate ca în celula gigantă provenită din celula reticulară. În faza ei finală, şi această celulă conţine un nucleu polilobat sau multinucleat, păstrîndu-şi, în general, citoplasma şi structura mai omogenă a nucleului. Vom mai reveni asupra acestor celule. Figurile de la 235—241 reprezintă diferite aspecte ale celulei Sternberg, derivată din celula reticulară, iar cele de la 242—246 celule derivate din limfocite diferenţiate.

*

În ceea ce priveşte fondul frotiului, trebuie să atragem atenţia asupra cîtorva aspecte: substanţa grunjoasă intens bazofilă, presărată cu numeroase vacuole, în care se scaldă celulele, se întîlneşte în limfoamele maligne nediferenţiate sau slab diferenţiate şi uneori în limfomul Hodgkin, în care transformarea limfocitului în celule tinere bazofile este foarte pronunţată; procesul de necroză în limfoamele maligne, în jurul grupurilor de celule reticulare, se caracterizează printr-un aspect cenuşiu murdar inomogen. Uneori, fondul este palid acidofil datorită numeroaselor celule moarte reprezentate numai prin nuclei mari, aplatizaţi, mai mult sau puţin lizaţi. Aceste aspecte nu constituie însă

elemente atît de utile pentru diagnostic ca şi în cazul limfadenopatiilor inflamatorii.

GANGLIONII CU METASTAZE CANCEROASE

În limfadenopatiile tumorale primare, aşa după cum am văzut, celula care suferă transformarea malignă este celula proprie a ganglionului. Desigur, ar fi interesant şi bine să ştim dacă această transformare este rezultatul unei agresiuni asupra celulei cap de serie care se va transforma, sau dacă celula malignă este rezultatul unui răspuns imun nereuşit în conflictul dintre antigen şi anticorp, aşa cum se pretinde că se întîmplă în Hodgkin.

În adenopatiile tumorale secundare, metastatice, vom găsi — în ganglion — o invazie de celule plecate dintr-o tumoare aflată în vecinătate sau la distanţă, tumoare străină de ţesutul limfatic. Invazia ganglionului se face, fie pe cale limfatică, fie sanguină. Aceasta explică de ce metastaza poate sări peste unele grupe ganglionare aflate pe traseu şi poate apărea într-un ganglion situat la distanţă, în afara căilor limfatice care drenează tumoarea.

Gradul de invazie a ganglionului este foarte inegal. Uneori, celulele tumorale sînt rare şi trebuie căutate mult timp. Ele se aşază cu oarecare predilecţie la periferia şi la capătul frotiului. Identificarea lor nu este întotdeauna uşoară. Dacă sînt izolate în masa de celule limfatice, este riscant să ne pronunţăm cu certitudine asupra naturii lor. Aceasta, cu atît mai mult, cu cît în metastazele canceroase în ganglioni se produce adeseori o intensă proliferare de celule hiperbazofile care pot masca foarte uşor o metastază discretă. Dacă frotiul este sărac în elemente celulare proprii ganglionului, celulele tumorale pot fi mai uşor recunoscute datorită structurii lor deosebite. Dacă apar sub formă de aglomerări sau de placarde celulare, riscul de a nu le putea identifica este mult mai redus. Prezentarea materialului iconografic şi discuţiile asupra ganglionilor cu metastaze canceroase fac obiectul capitolului despre tumorile ganglionare secundare.

PROCESE INFLAMATORII

Procesele inflamatorii constituie cauza cea mai frecventă a măririi în volum a ganglionilor. Aceştia reacţionează la alteraţiile pe care le produc diferiţii factori inflamatori — fizici, chimici şi în special biologici (virusuri, bacterii, ciuperci, paraziţi) — în teritoriile a căror limfă se colectează la nivelul ganglionilor respectivi.

După cum s-a menţionat, faţă de numărul mare de factori care acţionează asupra organismului, acesta dispune de un număr limitat de modalităţi de reacţie (Rubin Popa); afirmaţia e deosebit de valabilă pentru ganglionul limfatic cu un număr limitat de specii celulare. Aşa se explică de ce factori inflamatori diferiţi produc acelaşi tip histologic de reacţie ganglionară. În aceste cazuri, cînd din examenul microscopic al ganglionului hipertrofiat nu se poate trage o concluzie cu privire la natura inflamaţiei care a produs hipertrofia, se vorbeşte de limfadenită nespecifică.

Unii microbi, ciuperci sau paraziţi sînt capabili însă să provoace în ganglion, ca şi în alte ţesuturi dealtfel, modificări microscopice atît de caracteristice încît natura infecţiei sau infestaţiei poate fi diagnosticată prin examenul microscopic. Leziunile sînt specifice pentru agentul patogen respectiv, de unde denumirea de limfadenită specifică dată modificării întîlnite în ganglion în astfel de cazuri (tuberculoză, sifilis, lepră, micoze).

În sfîrşit, în anumite situaţii, modificările, fără ca să fie strict specifice, atrag atenţia asupra posibilităţii infecţiei cu un microb dintr-un anumit grup. În aceste cazuri, confruntarea aspectului microscopic al ganglionului cu examenele microbiologice şi serologice, precum şi cu datele clinice şi epidemiologice este deosebit de preţioasă în stabilirea naturii exacte a bolii.

În legătură cu utilitatea completării examenului histologic cu alte examene, trebuie subliniat faptul că, în ultimul timp, în urma unor cercetări riguroase, se apreciază cu mai multă rezervă termenul de leziune specifică. Cele mai caracteristice leziuni tuberculoase au apărut uneori, la un control bacteriologic mai atent, ca fiind expresia histologică a altor boli (sarcoidoză, histoplasmoză, bruceloză, sifilis), după cum leziuni aparent lipsite de specificitate erau produse de infecţia tuberculoasă. Sub rezerva cunoaşterii acestor eventualităţi, examenul histologic nu-şi pierde nimic din valoarea sa în orientarea diagnosticului asupra naturii unui proces inflamator.

În sensul celor afirmate, se vor trece în revistă modificările inflamatorii nespecifice, cele care orientează diagnosticul spre un microb sau un grup de microbi şi, apoi, cele considerate specifice unui anumit agent.

LIMFADENITE NESPECIFICE

Modificările ganglionare întîlnite în ganglionii hipertrofiaţi sateliţi unei anumite leziuni sau reacţionaţi în cadrul unor boli infecţioase reproduc, în general, modificările caracteristice unei reacţii imune: *hiperplazia endoteliilor sinusale şi a celulelor reticulare, hipertrofia foliculilor limfatici şi, în special, a centrilor germinali, hiperplazia de limfocite şi plasmocite.*

Astfel, *celulele endoteliale* care mărginesc capilarele sinusoide se hiperplaziază, modificîndu-şi forma turtită într-una mai mult sau mai puţin rotundă. În mod constant, se descuamează şi se regăsesc sub formă de celule monocitoide în lumenul acestor capilare. Cînd ganglionul drenează un teritoriu la nivelul căruia s-au produs hemoragii, multe din ele sînt încărcate cu pigment de hemosiderină de culoare brună închisă, a cărui natură poate fi precis demonstrată prin reacţia Perls. Persistenţa iritaţiei poate duce la exagerarea acestei hiperplazii cînd celulele ajung să umple şi să destindă capilarele, dînd naştere aşa-numitei endotelioze sau histiocitoze sinusale. În medulara ganglionului, zone mai clare — sub forma unor cîmpuri poligonale repre-

zentînd aceste celule — sînt separate între ele prin zone întunecate mai subţiri, constînd din cordoane medulare formate din *celule reticulare*, la rîndul lor hiperplaziate şi hipertrofiate şi printre care se regăsesc limfocite şi plasmocite. Cînd endotelioza sinusală este foarte accentuată, medulara hipertrofiată reduce dimensiunile corticalei formată dintr-o masă limfoidă în care foliculii sînt mai puţin evidenţi. Hiperplazia endotelială interesează de obicei şi sinusul subcortical. S-a acordat o deosebită importanţă prognostică intensităţii histiocitozei sinusale în ganglionii sateliţi unui proces neoplazic.

De cele mai multe ori, modificările descrise coexistă cu o *hipertrofie a foliculilor limfoizi*. Există cel puţin două aspecte ale acestei hipertrofii care, probabil, corespund momentului în care a fost surprinsă reacţia inflamatorie. În unele cazuri, foliculii apar măriţi în urma hiperplaziei centrilor germinali pe seama unor celule cu caracter limfoblastic, cu citoplasmă intens pironinofilă prezentînd numeroase mitoze tipice. Printre aceste elemente limfoblastice, se observă în mod constant celule mai mari, cu nucleu veziculos, cu o citoplasmă imprecis conturată, mai puţin bazofilă sau pironinofilă, reprezentînd histiocite hiperplaziate şi hipertrofiate. Cînd aceste celule se regăsesc şi printre limfocitele coroanei foliculare, în zona paracorticală şi în cordoane, ele realizează aspectul caracteristic de cer înstelat. De cele mai multe ori, în citoplasma acestor celule se întîlnesc fragmente fagocitate.

În alte cazuri, foliculii hipertrofiaţi sînt formaţi în special din limfocite avînd centri germinali puţin aparenţi. În aceste cazuri, structura foliculară a corticalei poate să se estompeze, luînd aspectul unei populaţii limfoide difuze. Dat fiind că, în aceste cazuri, cordoanele medulare conţin şi un număr mare de limfocite şi că noi foliculi încep să apară spre medulara ganglionului, se ridică suspiciunea unei boli de sistem. În cordoanele medularei se vor întîlni, în aceste cazuri, pe lîngă limfocite, şi numeroase plasmocite a căror citoplasmă conţine granulaţii pironinofile.

După cum se vede, modificările ganglionare sînt datorate hiperplaziei celulelor care iau parte la producerea reacţiei imune: macrofage limfocite, plasmocite (Fig. 37).

În cazuri de reacţii prelungite, elementele hiperplaziate pot suferi o serie de modificări. Astfel, macrofagele se hipertrofiază, luînd un aspect suculent, în timp ce nucleul devine picnotic. Citoplasma conţine vacuole încărcate cu resturi fagocitate. Uneori, distrofia vacuolară transformă aceste elemente în celule spumoase. Alteori, acumularea progresivă de grăsimi duce la apariţia de celule xantomatoase. În cazuri mai rare, chiar în lipsa unei infecţii specifice, grupuri de histiocite hiperplaziate se umflă, devin fuziforme şi se ating prin marginile lor, sugerînd astfel forma şi dispoziţia celulelor epiteliale, de unde denumirea de celule epiteloide. Modificarea survine în special în cazul cînd materialele fagocitate au un bogat conţinut lipidic şi produc tulburări metabolice. Foarte rar, în cazul unor inflamaţii nespecifice, incapacitatea acestor celule de a-şi divide citoplasma după ce s-a produs diviziunea nucleului duce la apariţia de celule gigante multinucleate, foarte asemănătoare celor întîlnite în leziunile tuberculoase (Fig. 38, 39).

În cazul unor reacţii prelungite, numeroase plasmocite pot suferi o distrofie hialină; acumularea acestei substanţe în citoplasmă duce la apariţia de corpusculi sferici, omogeni care — uneori — ocupă întreaga suprafaţă celulară împingînd nucleul picnotic la periferie sau expulzîndu-l. Iau astfel naştere corpusculii Russell (Fig. 40).

În funcţie de natura inflamaţiei, în aceşti ganglioni, se pot întîlni un anumit număr de granulocite, uneori şi eozinofile. Este caracteristic şi numărul crescut de mastocite, în special forme tinere cu granulaţii pozitive la albastru de alcian.

În sfîrşit, de multe ori, vasele sanguine care străbat ganglionul apar congestionate şi celulele din jurul lor sînt dislocate de un edem mai mult sau mai puţin exprimat. Este caracteristică în aceste reacţii hipertrofia endoteliului venulelor postcapilare. Rezultatele reacţiei prin care trece ganglionul duc la o hiperplazie a ţesutului conjunctiv al capsulei şi al septurilor. Urmarea este o îngroşare a capsulei ca şi înlocuirea parţială a ţesutului limfatic (mai ales plecîndu-se de la hil) cu ţesut conjunctiv. Acest fenomen, asociat cu transformarea adipoasă pe care o suferă de multe ori hiperplaziile reticulare, este cauza importantelor remanieri fibroadipoase pe care le prezintă ganglionii care au trecut prin astfel de reacţii inflamatorii succesive. Ei apar hipertrofiaţi, cu capsula îngroşată, zone importante de ţesut limfatic fiind înlocuite fie de septurile îngroşate conjunctiv, fie de ţesut adipos. Uneori, ţesutul limfatic constă doar dintr-o coajă îngustă sub capsula îngroşată, restul ganglionului fiind transformat în ţesut adipos. Întrucît aceste modificări interesează cu predilecţie ganglionii inghinali sau axilari, nu se recomandă biopsierea lor în scop diagnostic (Fig. 41).

În concluzie, *limfadenita nespecifică se caracterizează printr-o hiperplazie limfohistiocitară difuză cu hipertrofia foliculilor limfoizi şi a limfocitelor şi plasmocitelor în medulară, cu conservarea structurii normale a ganglionului*. Cînd această structură dispare pe porţiuni mai mult sau mai puţin extinse, se pune problema diagnosticului diferenţial cu o boală de sistem.

Aspectul citologic din limfadenopatiile nespecifice sau specifice (indiferent de etiologia lor — virală, microbiană, parazitară), precum şi din adenopatiile satelite unor procese infecţioase de vecină-

tate (acute sau cronice) este dintre cele mai interesante. El trădează reacţia celulară a ganglionului faţă de agresiunea diferitelor antigene.

Ganglionul este un depozit de celule imunologic competente. Celula imunologic competentă este limfocitul mic. Acest fapt este destul de bine documentat clinic şi experimental pentru ca să nu mai trebuiască să fie comentat. Este cunoscută capacitatea imunocompetentă a limfocitului mic: limfocitul poate induce o reacţie a grefei îndreptată contra gazdei; el se poate transforma într-o celulă capabilă de diviziune; răspunsul imun primar este iniţiat de contactul dintre antigen şi limfocitul mic; blocarea prin iradiere a formării de anticorpi poate fi ridicată prin administrarea de limfocite mici etc.

Interacţiunea dintre antigen şi celula imunologic competentă se trădează, din punct de vedere clinic, prin creşterea în volum a ganglionilor iar, citologic, prin proliferarea celulelor secretante de anticorpi şi anume plasmocitele, limfocitele şi histiocitele. Caracteristica acestor celule în plină activitate secretantă este hiperbazofilia lor. După natura antigenului, răspunsul celular poate fi diferit: histiocite bazofile în caz de grefă alogenă; plasmocite, în cazul inoculării de virus poliomielitic şi limfocite hiperbazofile, după injectarea de albumină umană (Mathé). Reacţia se intensifică dacă, la antigenul folosit, se adaugă un adjuvant capabil, după natura antigenului, să provoace un amestec de diferite tipuri de celule hiperbazofile. Aceste răspunsuri celulare, precise la şoareci, se întîlnesc şi în patologia umană. În mononucleoza infecţioasă, proliferează cu predominanţă histiocitele; în limfocitoza acută infecţioasă, limfocitele; în rubeolă, plasmocitele. Uneori tumori maligne, însoţite de hipergamaglobulinemii mono sau policlonale, se caracterizează prin proliferarea unei anumite sau a mai multor celule producătoare de anticorpi: plasmocite în mielom, limfocitele mici, histiocitele şi mai puţin plasmocitele în macroglobulinemie. Exemplele pot fi multiplicate: o reacţie plasmocitară puternică poate fi întîlnită şi într-o simplă adenopatie inflamatorie microbiană. În fond, aceasta nu este decît expresia unui proces imun cu un răspuns celular de un anumit tip. Cum aceste răspunsuri celulare nu sînt specifice decît pînă la un anumit punct, fie că luăm în considerare celulele izolate, fie ansamblul celular reacţional, la stabilirea diagnosticului trebuie să ţinem seama, în mod obligatoriu, şi de datele clinice şi de formula sanguină.

Un ganglion de inflamaţie nu este întotdeauna uşor de recunoscut şi de încadrat din punct de vedere citologic. Din punct de vedere clinic, dacă este vorba de un proces inflamator acut (o adenită) care însoţeşte o inflamaţie de vecinătate, angină, otită, supuraţie etc., nu avem dificultăţi de diagnostic. În astfel de cazuri, adenita reactivă se va trăda prin semnele clasice, dintre care predomină durerea. O adenită inflamatorie cronică poate fi consecinţa unor inflamaţii banale, urmate de adenite frecvente care, repetîndu-se, dau, la nivelul ganglionilor, modificări de tip fibroscleros. Aceste adenopatii inflamatorii cronice, nespecifice, sînt localizate cu mare predilecţie în sectoarele ganglionare ale limfaticelor inferioare şi superioare (regiunea inghino-crurală şi axilară) şi în regiunea submandibulară şi laterocervicală. Unul dintre cele mai tipice exemple este adenita submandibulară care, cu timpul, duce nu numai la o scleroză ganglionară, ci şi la calcifiere.

Noţiunea de adenită nespecifică sau specifică, încetăţenită şi moştenită din trecut, trebuie privită sub două aspecte: al agentului patogen şi al modalităţilor reacţionale ale organismului. Nici unul din aceste două elemente, luate izolat, nu dau tablouri citologice patognomonice. În prima fază a răspunsului, o inflamaţie microbiană banală va determina — la nivelul ganglionilor — o reacţie inflamatorie catarală cu înmulţirea celulelor limfatice, reticulare, a plasmocitelor şi a celulelor mari hiperbazofile, la fel ca şi un agent patogen viral sau de altă natură (spirochetă, parazit etc.). Numai dacă agentul microbian va pătrunde în ganglioni vom asista la afluxul de polimorfonucleare şi la apariţia supuraţiei.

Hiperplazia celulară limfocitară, reticulară, plasmocitară, cu celule mari hiperbazofile, este deci expresia reacţiei citologice a ganglionului faţă de diferiţi agenţi patogeni şi doar într-o măsură neînsemnată anumite particularităţi citologice vor putea indica o anumită etiologie, după cum am amintit mai sus.

Diagnosticul diferenţial etiologic al diferitelor adenite inflamatorii este de aceea foarte greu de stabilit pe baze pur citologice. Examenul clinic şi modificările tabloului sanguin ne pot fi de folos în unele împrejurări (mononucleoza infecţioasă, limfocitoza acută infecţioasă, rubeola).

O categorie importantă a adenitelor inflamatorii este aceea a adenitelor zise nodulare, cronice sau acute, în care — pe lîngă hiperplazia limforeticulară — avem o importantă reacţie histiocitară, precum şi celule epiteloide şi celule gigante multinucleate al căror tip reprezentativ este celula Langhans. Ele pot fi numite specifice deoarece sînt determinate de o etiologie precisă: tuberculoza, bruceloza, anumite virusuri etc. Unele din acestea sînt însoţite de importante procese de necroză (tuberculoza, bruceloza), unele de supuraţii (boala Nicolas Favre, boala zgîrieturii de pisică) iar altele de leziuni mixte (histioplasmoze, actinomicete).

Din punct de vedere histiologic, într-un ganglion inflamator, se poate distinge o proliferare celulară difuză cu activitate secretorie crescută sau o interesare a diferitelor segmente ale parenchimului

ganglionar (foliculi, pulpă, vase, sinusuri, cordoane), cu proliferarea celulară respectivă sau leziunile zise nodulare, cu sau fără necroză sau supurație.

Citologic, nu se poate face o distincție netă între diferitele varietăți de limfadenite hiperplazice avînd în toate o hiperplazie celulară, de obicei polimorfă, a celulelor mononucleate (limfocite, reticulare, plasmocite, celule hiperbazofile etc.). În cele nodulare, cu etiologia precisă, pe lîngă hiperplazia amintită, apar celule epiteloide gigante, iar în cele supurate, polinuclearele neutrofile.

În oricare din aceste tipuri de leziuni, aspectul adenogramei, la un moment dat, poate fi acela al hiperplaziei celulelor mononucleate, pe parcurs apărînd modificări specifice. Aceasta face ca, într-o limfadenopatie tipic nodulară ca tuberculoza, de exemplu, să asistăm, în cursul evoluției, la diferite aspecte citologice: hiperplazie limforeticulară, inflamație cronică, formă nodulară necrozantă.

Limfadenopatiile acute hiperplazice (adenite reactive) ne oferă, din punct de vedere citologic, un material foarte interesant de observații și speculații. Ele se caracterizează printr-un frotiu extrem de bogat, cu o mare varietate de celule mononucleate aflate în proporții diferite, cu aspecte cromatice care încîntă și care pun probleme de diagnostic diferențial și pe care numai un citolog versat le poate rezolva. În caz contrar, histologia sau evoluția bolii, vor fi decisive.

Hiperplazia celulară interesează toate elementele proprii ganglionilor; limfocitul (prolimfocite, limfoblaști), celula reticulară, celula plasmatică, macrofagele și granulocitele. Limfocitele suferă un important proces de modulație și diferențiere. De aceea, în dauna limfocitelor mici, adulte, vom întîlni mai ales limfocite tinere, prolimfocite și un număr variabil de limfoblaști. Prezența acestora în număr mare poate ridica suspiciunea unui limfom malign limfocitic, cu celule puțin diferențiate, sau a unei leucemii limfoblastice (Fig. 42). Încărcarea cu glicogen a acestor celule (reacția PAS) nu ne furnizează un criteriu de clasificare în celule leucemice sau nu. Numai ansamblul întregii populații celulare (limfocitele de diferite vîrste, hiperplazia reticulară, abundența de celule mari hiperbazofile) (Fig. 55) este hotărîtor.

Celulele reticulare se înmulțesc și ele. Se întîlnesc în frotiu fie dispersate, amestecate cu limfocitele (Fig. 70), fie sub formă de aglomerări, constituind mase mai mult sau mai puțin extinse, sugerînd uneori, în alt context celular, malignitatea. De obicei ele sînt lipsite de citoplasmă și înghesuite una în alta.

Un aspect caracteristic ni-l oferă celula reticulară mare, izolată, cu sau fără activitate fagocitară. Ea are o citoplasmă abundentă, inomogenă, grunjoasă, acidofilă; se întîlnește cu predominanță în adenitele acute nesupurate.

Celula mare hiperbazofilă este o celulă cheie a limfadenitelor hiperplazice. De dimensiuni diferite, în număr variabil, se caracterizează prin tinerețea nucleului și bazofilia mai mult sau mai puțin accentuată a citoplasmei (Pl. IV, V). Descrierea ei a fost făcută într-un capitol anterior (pag. 42—43). Multe din aceste celule, cu atît mai numeroase cu cît ganglionul este mai activ, se găsesc în faze de mitoză. Numărul mare de mitoze, într-o adenogramă de acest fel, nu înseamnă neapărat malignitate. Celulele mari, hiperbazofile, nu trebuie confundate cu celulele reticulare care se găsesc în reticulosarcoame și, mai ales, cu acelea din boala Hodgkin (precursoare ale celulelor Sternberg). Atît ansamblul celular, cît și caracterele aparte ale celulelor reticulare pe cale de a deveni celule Sternberg, ne vor feri de confuzii (sînt celule cu citoplasma mai palidă, mai întinsă sau fără citoplasmă, cu nucleii veziculari, nucleolii mai mari). O confuzie se face totuși cu celula gigantă din limfogranulomatoza malignă care derivă din limfocit (vezi boala Hodgkin). Dar nici descrierea, oricît de amănunțită ar fi ea, și nici imaginile fotografice nu pot egala experiența citologului și impresia de ansamblu pe care i-o dă frotiul, singurul element care-i permite să formuleze diagnosticul exact.

Se întîmplă uneori ca, într-un frotiu caracteristic limfadenitelor hiperplazice, să apară cîte o celulă mare hiperbazofilă cu « formă neregulată », nucleu diform vezicular, citoplasmă bazofilă violaceea omogenă, fără structură, dispusă uneori neregulat în jurul nucleului. Adeseori se stabilesc contacte prin uropode între limfocitele din jur și celulele mari hiperbazofile (Fig. 43). Aceste celule seamănă foarte mult cu blaștii din culturile de limfocite și dovedesc intensa activitate de sinteză a ganglionului.

O altă celulă caracteristică de inflamație este celula cu citoplasma clară (Fig. 44). Are un nucleu rotund, mai omogen, fără nucleoli, cu o zonă largă de citoplasmă în care se disting uneori mici granulații. Este greu să se anticipeze asupra originii și rolului acestei celule; ea ar putea totuși să reprezinte celula reticuloendotelială desprinsă din endoteliul sinusal în reacțiile inflamatorii hiperplazice importante.

În afară de acest aspect polimorf, în care hiperplazia interesează în mod aproape egal limfocitele ca și celulele reticulare, la acestea adăugîndu-se și celelalte celule descrise, există încă alte două tipuri de hiperplazie în care domină, uneori limfocitele, alteori celulele reticulare. În ambele împrejurări, sînt prezente și celule mari hiperbazofile. Cel mai simplu este să considerăm aceste tipuri de reacție celulară ca inflamatorii. Este însă o greșeală să confundăm celulele hiperbazofile cu celulele maligne și să formulăm un diagnostic grav. Eroarea va fi și mai gravă dacă în celula hiperba-

zofilă nu vom identifica la timp celula malignă, privînd astfel bolnavul de avantajul unui diagnostic precoce. Aceasta se poate întîmpla mai ales în boala Hodgkin, în forma sau faza de predominanță limfocitară (vechiul paragranulom), sau în limfoamele maligne cu celule reticulare de un aspect cvasinormal. În astfel de cazuri dubioase nu este bine să riscăm; examenul histologic devine necesar.

Există unele limfadenite nespecifice care au, clinic, o evoluție lentă, cronică, prezentînd microadenopatii « banale » care au apărut nu se știe cum sau persistă după adenite repetate, consecutive unor infecții generale sau de vecinătate. În acești ganglioni, moderat măriți în volum, nedureroși, avem un aspect citologic mai monomorf, descris sub denumirea de ganglion de inflamație cronică. În frotiu domină limfocitele adulte mici și prolimfocitele care depășesc numeric celelalte categorii celulare; se întîlnesc și rare plasmocite, iar celulele reticulare, prezente aproape în fiecare cîmp microscopic, au un aspect normal. Din ganglionii de inflamație cronică lipsește însă hiperplazia și nu găsim decît rareori celule mari hiperbazofile; uneori sînt mai numeroase limfocitele medii. Cu timpul, în acești ganglioni, se dezvoltă o reacție fibroscleroasă care îngreunează chiar și puncția în sine, iar materialul obținut este foarte redus, recoltîndu-se mai mult suc ganglionar.

*

O particularitate, întîlnită cu predilecție și cu o deosebită frecvență în procesele inflamatorii reactive din ganglioni, este tendința diferitelor celule de a forma conglomerate. Acestea se prezintă sub formă de aglomerări celulare, formînd noduli mai mici sau mai mari, fără nici un aranjament deosebit, fiind constituite din celule reticulare, uneori macrofage, limfocite, plasmocite și celule mari bazofile (Fig. 45; Pl. VI). Acestea din urmă pot fi amestecate intim cu restul celulelor sau dispuse spre periferia nodulului. Frecvența lor pare să fie cu atît mai mare, cu cît procesele imune din ganglion sînt mai intense. Le găsim în adenitele reactive virale, inflamatorii, fără etiologie precisă, în lues, toxoplasmoză, mononucleoza infecțioasă etc. (Pl. XX). Nu lipsesc nici în tuberculoza ganglionară unde sînt constituite însă numai din limfocite (micronoduli limfatici) (Fig. 76).

Aglomerările celulare nodulare nu lipsesc nici din procesele tumorale metastatice sau primare. În aceste cazuri însă, celularitatea pare să fie mai puțin variată iar macrofagele — uneori abundente — înconjoară nodulii formați adeseori din conglomerate de celule tumorale sau reticulare mari; celulele tumorale mari bazofile sînt așezate cîteodată la periferia acestor noduli (Pl. VII). Subliniem însă că diferențierea între nodulii celulari din limfadenopatiile benigne și maligne nu se poate face numai pe baza structurii lor fiind necesară examinarea conținutului frotiului în întregime, precum și a caracterului celulelor, luate fiecare în parte.

Un fenomen și mai interesant este gruparea circulară a celulelor în jurul unei celule centrale macrofage, sursă de transmitere a informației antigenice. Celulele atrase sînt limfocitele, reticularele, plasmocitele, iar în măduva hematopoietică și eritroblaștii. Grupările circulare de eritroblaști au însă o altă semnificație (metabolică). În ganglioni, aceste aranjamente celulare organizate sînt formate mai ales din limfocite sau celule reticulare (Pl. VIII, IX). Punctul de atracție spre care converg celulele nu este întotdeauna o altă celulă. De multe ori celulele se grupează și vin în contact prin prelungiri ale citoplasmei care se contopesc și formează punctul de contact comun înspre care radiază celulele.

În planșa VIII observăm aceste dispoziții circulare la un bolnav cu boala lui Hodgkin, iar în planșa IX la un bolnav cu adenită reactivă cu o puternică reacție inflamatorie, frotiul conținînd și numeroase plasmocite și celule mari hiperbazofile. Se observă aranjamentul spontan al celulelor sub forma unei coroane formate din histiocite a căror citoplasmă se prelungește spre un punct central. În jurul acestora se strecoară și cîteva celule plasmatice. Cînd stimulul antigenic este deosebit de propice pentru a stimula capacitatea de transformare (de modulație) a limfocitelor, nu numai că aceste formațiuni se întîlnesc cu o frecvență crescută dar și celulele hiperbazofile îmbracă caracterul morfologic al blaștilor din culturile de limfocite stimulate cu PHA (fitohemaglutinină) (Fig. 43, 46), iar reacția plasmocitară este neobișnuit de puternică (Fig. 47). Prezența granulocitelor eozinofile în acești ganglioni are aceeași semnificație.

Dealtfel, există o similitudine între fenomenele ce se petrec în ganglioni *in vivo* și cele provocate *in vitro* în culturi de limfocite stimulate prin diferiți stimuli antigenici (fitohemaglutinină, limfocite de surse diferite etc.). Și în culturi avem astfel de grupări circulare în jurul unei celule macrofage care, pe măsură ce limfocitele din jurul ei se transformă blastic, se ratatinează și dispar (Pl. X, XI, XII). Contacte strînse între celule există însă și fără intermediul celulei macrofage (celulele eozinofile sînt și ele prezente) (Pl. XIII, XIV).

Aceste fapte dovedesc că 1) în ganglion au loc importante procese imune; că 2) limfocitul mic, adult, e celula imunocompetentă; că 3) grupările care iau naștere spontan în ganglion și în culturile de limfocite sînt expresia reacțiilor imune care au loc la acest nivel.

*

Din cele expuse, rezultă că limfadenopatiile acute hiperplazice au un aspect citologic destul de caracteristic care permite, în marea majoritate a cazurilor, descifrarea corectă, dacă nu întotdeauna a etiologiei, cu siguranţă a naturii leziunii. Pe fondul lezional comun, se suprapun, în unele împrejurări, cîteva elemente care permit şi o orientare etiologică.

Punctele citologice de reper într-o limfadenită acută hiperplazică sînt următoarele:

Celularitate foarte bogată, cu o accentuată înmulţire şi întinerire a elementelor mononucleate: limfocite, reticulare, plasmatice, celule mari hiperbazofile care realizează un aspect predominant imunoblastic; alteori, o hiperplazie predominant limfocitară sau o celularitate mixtă limfocitară şi reticulară, fie egală, fie cu dominarea unuia din aceste două tipuri de celule, fie cu o accentuată înmulţire a unor celule mai fin structurate cu citoplasma clară;

Varietate mare de celule, dar omogenitate de structură, a celulelor din aceeaşi clasă;

Mitoze în diferite faze ale ciclului celular, de aspect normal sau patologic (euploidie, hiperploidie), cu atît mai frecvente cu cît hiperplazia celulară, mai ales cea a celulelor hiperbazofile, este mai intensă;

Reacţie plasmocitară importantă, fie însoţită de supuraţie (în Nicolas Favre), fie fără supuraţie (în rubeolă, toxoplasmoză);

Prezenţa unor aglomerări de celule sub formă de micronoduli sau formaţiuni de coroane celulare, ca dovadă a reacţiilor imune uneori deosebit de intense;

Necroză incipientă sau supuraţie în faza de limfadenită hiperplazică a limfadenitelor nodulare specifice;

Raritatea granulocitelor neutrofile sau eosinofile, prezente numai în anumite împrejurări.

În esenţă, un tablou polimorf în care toate categoriile de celule participante îşi păstrează aspectul şi structura nealterate, suferind — doar unele din ele — un pronunţat proces de modulaţie şi diferenţiere care duce la întinerirea celulei fără ca să îmbrace însă caractere tumorale. Este firesc să existe şi abateri dar acestea sînt rare.

Tabloul citologic al adenitei reactive hiperplazice nu este tributar unei anumite etiologii. El survine în adenitele banale microbiene, în adenoviroze ca şi în perioadele de debut ale unor limfadenite nodulare (tbc, lues etc.), deci şi în procese inflamatorii cronice. Unele din ele, care au o etiologie cunoscută şi aspecte citologice mai mult sau mai puţin specifice, vor fi discutate în cele ce urmează.

LIMFADENITE VIRALE

Limfadenitele care apar în cursul diferitelor infecţii virale, întîlnite din ce în ce mai frecvent în urma incidenţei crescute a acestor boli, prezintă unele particularităţi. În ultimul timp, suspiciunea clinică de boală de sistem pe care o pot ridica, a făcut să se recurgă mult mai frecvent la biopsia lor.

Adenoviroze

Nu sînt rare cazurile în care rinofaringita caracteristică bolii e însoţită, în special la copii, de adenopatii cervicale sau mezenterice (putînd simula o apendicită acută). În ganglionii biopsiaţi, în astfel de cazuri, se constată o hiperplazie limforeticulară care duce uneori la ştergerea structurii foliculare pe anumite porţiuni. Centrii germinali par mult hipertrofiaţi, sugerînd uneori un limfom Brill-Symmers, dar numărul mare de mitoze, fenomenele constante de fagocitoză, ca şi alterarea redusă a reţelei de reticulină de la periferia foliculilor hipertrofiaţi îndreaptă diagnosticul spre o etiologie benignă. Uneori, leziunile citopatogene produse de virus pot duce la necroza unor grupuri de celule reticulare hiperplaziate însoţită de apariţia, în ganglion, a unor spaţii umplute cu limfă sau material granular (Fig. 48, 49).

Pe lîngă benignitatea simptomelor clinice, diagnosticul este asigurat de izolarea virusului pe culturi de ţesuturi (însămînţarea punctatului ganglionar pe culturi de celule tumorale) şi de probele serologice pozitive. Nu este exclus însă ca infecţii repetate cu aceste virusuri să «escaladeze» la un anumit moment într-o boală de sistem. O hiperplazie reticulolimfatică, foarte exprimată în asemenea cazuri, recomandă supravegherea evoluţiei stării pacientului.

Tabloul citologic este cel al limfadenitelor hiperplazice cu unele particularităţi inconstante, caracterizate printr-un mai accentuat polimorfism şi pleomorfism celular (numeroase celule mari hiperbazofile, celule mari cu citoplasma clară, mitoze, plasmocite, polinucleare neutro şi eosinofile) (Fig. 50, 51, 52).

Mononucleoza infecţioasă

În ultimul timp, de cînd se ştie că virusul Epstein-Barr este agentul etiologic posibil al limfomului malign african (limfomul Burkitt), importanţa teo-

retică şi practică a acestei boli a crescut mult.

Ca şi în adenoviroze, limfadenita din mononucleoză nu este caracteristică, dar are unele particularităţi care, şi în acest caz, au putut fi studiate în urma examinării mai frecvente a ganglionilor proveniţi de la astfel de bolnavi.

Ganglionii, măriţi uneori apreciabil, prezintă o accentuată hiperplazie limforeticulară cu predominanţa componentei reticulare. Foliculii limfoizi apar măriţi ca dimensiuni pe seama hipertrofiei şi hiperplaziei unor celule mari, cu nucleu veziculos nucleolat, cu citoplasmă bazofilă, celule avînd un caracter reticular şi prezentînd numeroase mitoze. Deşi există o hiperplazie limfoidă concomitentă, aceasta este mai moderată, aşa încît coroana limfocitară apare uneori subţiată şi unii centri au tendinţa să fuzioneze. Apariţia de foliculi localizaţi între corticală şi medulară duce la o relativă diminuare a suprafeţei celei din urmă. Cordoanele medulare apar şi ele mai îngroşate pe seama înmulţirii celulelor reticulare. Endoteliul sinusal apare hiperplaziat, hipertrofiat, numeroase celule monocitoide putînd fi întîlnite în lumenul capilarelor. Elementele reticulohistiocitare hiperplaziate prezintă nuclei veziculoşi cu nucleoli aparenţi, dar de dimensiuni moderate şi o citoplasmă intens bazofilă (Fig. 53, 54).

În cazurile cînd hiperplazia de celule reticulare, atît în centri germinali, cît şi în cordoane, este foarte exprimată, apare o tendinţă de ştergere a structurii normale a ganglionului limfatic şi se impune diagnosticul diferenţial cu o boală de sistem. Posibilitatea previzibilă ca, în ganglionul hipertrofiat, să apară celule foarte asemănătoare celulelor Reed-Sternberg, considerate patognomonice pentru limfogranulomatoza Hodgkin poate pune unele probleme, mai ales cînd semnele clinice nu sînt cele mai caracteristice unei mononucleoze.

Astfel, Lukes (1969) a observat în 4 asemenea cazuri de mononucleoză, în cadrul unei accentuate hiperplazii limforeticulare, prezenţa a numeroase celule mari, cu citoplasmă intens bazofilă. Aceste celule apar în număr apreciabil în unele zone, prezentînd importante variaţii de dimensiuni şi configuraţie, iar uneori chiar şi nucleu dublu. În general, ele (inclusiv celulele binucleate) au un nucleol evident sau chiar mare, ceea ce măreşte asemănarea cu celulele Reed-Sternberg.

Aceste observaţii sugerează faptul că infecţia virală din mononucleoză induce alterări importante ale celulelor limforeticulare, însoţite de apariţia de celule mari, nucleolate, cu citoplasmă intens bazofilă şi uneori cu nucleu dublu; în acest ultim caz, foarte asemănătoare celulelor Reed-Sternberg. Existenţa acestor manifestări depinde de severitatea bolii, ca şi de momentul cînd s-a recoltat biopsia. Ele pun în discuţie valoarea patognomonică a celulelor Reed-Sternberg pentru boala Hodgkin şi subliniază necesitatea unei examen citologic foarte atent şi critic atunci cînd se stabileşte diagnosticul de boală Hodgkin. Posibilitatea ca, uneori, mononucleoza infecţioasă să evolueze spre limfogranulomatoza Hodgkin este de asemenea sugerată de fenomenul observat.

Examenul histologic trebuie făcut cu multă atenţie şi diagnosticul stabilit cu prudenţă. Pentru benignitatea leziunii pledează caracterul tipic al numeroaselor mitoze întîlnite în special la nivelul centrilor germinali, ca şi conservarea dispoziţiei normale a reţelei de reticulină, atît la nivelul capilarelor sinusoide, cît mai ales la periferia foliculilor. Capsula este întotdeauna respectată de hiperplazia limforeticulară.

De o deosebită importanţă este confruntarea aspectului histologic cu datele clinice (caracterul de boală infecţioasă benignă a mononucleozei) sau de laborator (hiperleucocitoză moderată cu citologie caracteristică), reacţii pozitive de aglutinare heterofilă. În cazurile în care intensitatea modificărilor microscopice nu permite o decizie, se recomandă amînarea diagnosticului cu cel puţin o lună în scopul urmăririi evoluţiei clinice (trebuie avută în vedere capacitatea virusului mononucleozei de a induce, în anumite condiţii, limfoame maligne). În mod obişnuit, adenopatiile din cadrul acestei boli regresează sensibil odată cu vindecarea.

Mononucleoza infecţioasă, afecţiune virală cu un limfotropism accentuat şi modificări sanguine caracteristice, este diagnosticată uşor fără să fie nevoie să se recurgă la puncţie sau biopsia ganglionară. În adenogramă vom întîlni o accentuată hiperplazie limfocitară cu un număr crescut de limfocite mai tinere, fără limfoblaşti. Celulele reticulare tipice normale sînt moderat înmulţite şi se întîlnesc izolat sau sub formă de grupe mici. Semnalizăm o hiperplazie însemnată a celulelor mari bazofile, precum şi prezenţa a numeroase monocite tinere, cu structură fină sau pieptănată a reţelei cromatiniene, rareori grosolană; uneori acestea au şi nucleoli mai palizi. Nucleul — în multe din celule — este reniform sau neregulat, romboid ori cu centrul crenelat. Citoplasma este abundentă, fin structurată, de culoare albastră, mai palidă ca a celulelor mari hiperbazofile, cîteodată prezentînd microvacuole. Mitozele sînt numeroase, dar în general fără atipii. În aceste celule, se recunosc uşor diferite forme de monocite, care însă nu prezintă nici pe departe anomaliile de formă şi structură pe care le întîlnim la monocitele din tabloul sanguin, aşa-zisele virocite. În schimb, în nici unul din frotiurile examinate de noi, în decursul anilor, nu am întîlnit macrofage. Plasmocitele sînt prezente dar, în general, rare. Datorită monocitelor sau promonocitelor mari, frotiul dintr-o mononucleoză infecţioasă poate fi uşor identificat; atenţie însă, la confuzia posibilă cu celulele Sternberg (Fig. 55, 56, 57, 58).

Rubeola

Rareori se biopsiază ganglionii unui copil la care rubeola a trecut neobservată şi medicul este îngrijorat de dimensiunile adenopatiei ca şi de limfoplasmocitoza sanguină.

Fără să fie caracteristice, modificările ganglionare indică benignitatea leziunii: o hiperplazie difuză limforeticulară, care nu alterează structura organului. Se constată mai ales o înmulţire a limfocitelor din regiunea corticală unde centrii germinali sînt hipertrofiaţi pe seama unei proliferări limfoblastice, dar şi cordoanele medulare sînt pline de celule limfoide şi plasmocite. Numărul mare de plasmocite pironinofile de la nivelul cordoanelor este caracteristic. Celulele endoteliale sînt hiperplaziate, dispuse pe mai multe straturi. Există de asemenea un număr apreciabil de mastocite.

Cînd această hiperplazie celulară tinde să şteargă, pe alocuri, structura normală a ganglionului, menţinerea desenului normal al reţelei de reticulină indică benignitatea modificării.

Aspectul citologic este acela al unui frotiu de hiperplazie inflamatorie în care — pe lîngă înmulţirea limfocitelor şi celulelor reticulare izolate sau dispuse în grămezi — întîlnim o accentuată plasmocitoză şi numeroase mastocite (Fig. 59).

Reticuloza benignă de inoculare (Boala zgîrieturii de pisică)

Inocularea unui virus filtrabil printr-o zgîrietură de pisică duce la apariţia unei adenopatii regionale al cărei diagnostic nu ridică probleme cînd se cunosc aceste antecedente şi există încă leziunea cutanată. Diagnosticul este însă mai dificil cînd pacientul nu-şi mai aminteşte de agresiunea felinei şi leziunea cutanată este complet vindecată.

Ganglionii regionali prezintă aspectul unei limfadenite abcedate, asemănătoare celei întîlnite în boala Nicolas Favre.

Într-un stadiu precoce, se observă o hiperplazie reticulară generalizată atît la nivelul centrilor germinali, cît şi în cordoane, uneori cu prezenţa unor celule mai mari. Prezenţa celulelor monocitoide în lumenul capilarelor limfatice, congestia capilarelor sanguine şi constantele leucocite polinucleare, care se observă deja în acest stadiu, arată că este vorba de o leziune de tip inflamator. Uneori, în citoplasma celulelor reticulare hiperplaziate pot fi observate granulaţii bazofile foarte fine care apar mai evidente, de culoare roşie rubinie, atunci cînd secţiunile sînt colorate cu metoda Machiavello (cu fuxină bazică şi albastru de metilen). Unii autori au identificat aceste granulaţii cu virusul care produce boala.

Leziunea devine mai caracteristică în stadiul de abcedare. La nivelul plajelor de celule reticulare hiperplaziate, apare o zonă de celule intumescente care evoluează spre necroză, urmată de apariţia polinuclearelor şi constituirea unor mici focare abcedate. Se constituie astfel granuloame formate dintr-o zonă centrală abcedată, uneori cu caracter necrotic, granular, amorf, lipsind elementele celulare, cu excepţia unor resturi nucleare. În jurul acestui centru necrotic, celulele reticulare iau aspectul de celule epiteloide, aranjîndu-se sub formă de palisadă; printre ele, pot să apară celule gigante multinucleate; la periferie, există o coroană limfoplasmocitară (Fig. 60).

Abcesele pot conflua, ducînd la distrugerea ganglionului pe o mare întindere. Totuşi, şi în acest stadiu, sînt evidente semnele inflamatorii: congestie vasculară, edem al capsulei cu infiltrarea acesteia cu celule rotunde. Distrugerile extinse fac ca leziunea să se vindece prin remanierea ţesutului limfoid cu ţesut conjunctiv-adipos.

Uneori, în perioada iniţială, hiperplazia reticulară difuză asociată cu infiltraţie granulocitară pune în discuţie o limfogranulomatoză Hodgkin, deşi pe lîngă semnele inflamatorii acute evidente, lipsesc celulele Reed-Sternberg.

În stadiul de abcedare, o localizare inghinală pune problema diagnosticului diferenţial cu boala Nicolas Favre unde — ca şi în tularemie dealtfel — intensitatea reacţiei reticulare şi abcedarea sînt mai intense. Intradermoreacţia pozitivă cu filtrat de puroi, pe lîngă reacţii serologice pozitive, poate preciza diagnosticul în lipsa unor antecedente precise sau a leziunii de inoculare.

Mai dificil este diagnosticul în cazul unei limfadenite abcedate apărute în urma zgîrieturii de pisică care a inoculat o infecţie cu Pasteurella pseudotuberculosis. Această infecţie trebuie luată în considerare cînd, în circumstanţele amintite, reacţiile biologice pentru boala zgîrieturii de pisică sînt negative. Probele bacteriologice şi serologice pozitive pentru pasteureloză confirmă această boală.

Limfogranulomatoza inghinală (Boala Nicolas Favre)

Ganglionii inghinali supuraţi, fistulizaţi la nivelul tegumentelor (poradenită), orientează diagnosticul, în primul rînd, spre boala Nicolas Favre, boală venerică produsă de un virus filtrabil.

Macroscopic, în asemenea cazuri, leziunea are aspectul particular al unei limfadenite abcedate.

Intensitatea fenomenelor inflamatorii se recunoaşte din caracterul suculent, congestionat al ganglionului recoltat, depozitele de pe suprafaţa capsulei indicînd un proces de periadenită. Pe suprafaţa de secţiune, mici puncte cenuşii, gălbui, indică prezenţa microabceselor.

Aspectul microscopic depinde de stadiul în care a fost surprinsă leziunea. Într-un stadiu precoce, predomină hiperplazia de celule reticulare care formează insule clare în zona medulară. Dispuse de multe ori perivascular, aceste celule invadează vasele respective, obstruîndu-le lumenul şi producînd ischemie; aceasta pare să fie cauza principală a evoluţiei leziunii spre supuraţie. Încă din acest stadiu, fenomenele inflamatorii sînt pronunţate. Vasele sanguine sînt congestionate, pe alocuri trombozate iar medulara, corticala şi capsula prezintă o infiltraţie difuză cu limfocite, plasmocite şi constante granulocite.

Într-un stadiu mai avansat, apar modificări supurative sugestive: în mijlocul zonelor de hiperplazie reticulară, apar insule de necroză şi afluenţa granulocitelor duce la constituirea microabceselor. Apar astfel multiple granuloame formate dintr-un centru necrotic abcedat, înconjurat de celule reticulare care iau un aspect epiteloid şi se dispun în palisadă. Printre aceste celule, pot apare şi celule gigante multinucleate. În citoplasma acestora se pot întîlni incluzii (corpusculi Gamma), reprezentînd resturi celulare fagocitate. La periferia granulomului, există numeroase limfocite şi plasmocite. Fără să fie absolut caracteristică, această leziune granulomatoasă sugerează în primul rînd boala Nicolas Favre, mai ales că este vorba de un ganglion inghinal.

Într-un stadiu mai avansat, microabcesele confluează, ducînd la alterarea, pe largi suprafeţe, a structurii ganglionului, precum şi la perforarea capsulei.

Diagnosticul histologic trebuie totdeauna confirmat de datele clinice şi biologice (intradermoreacţia Frei cu filtrat de puroi ganglionar, reacţia de fixare a complementului). Limfadenitele inghinale supurate pot fi produse şi de germeni piogeni banali; atunci însă, pe lîngă faptul că aceşti germeni pot fi văzuţi la microscop sau pot fi izolaţi cu uşurinţă în culturi, reacţia reticulară este mai redusă şi abcedarea mai intensă. Mai dificil este diagnosticul diferenţial cu limfadenita inghinală tularemică, foarte asemănătoare microscopic. Punerea în evidenţă — în frotiuri — a bacilului tularemiei ca şi datele clinice şi epidemiologice ajută la precizarea diagnosticului. În schimb, limfadenita inghinală tuberculoasă care poate surveni uneori, nu ridică dificultăţi de diagnostic datorită caracterului specific al leziunii.

Citologia, în limforeticuloza benignă de inoculare şi în boala Nicolas Favre, are ca elemente caracteristice hiperplazia limforeticulară cu prezenţa — în prima fază a leziunii — a celulelor plasmatice (Fig. 61; Pl. XV). Apar de asemenea polinucleare, în parte degranulate, celule epiteloide sau chiar gigante iar în a doua fază microabcese (Fig. 62, Pl. XVI, XVII). Pe frotiu, întîlnim formaţiuni de celule reticulare şi limfocite sub formă de noduli în care se recunosc semnele inflamaţiei; numai pe baza adenogramei nu se poate face un diagnostic, histologia fiind mult mai caracteristică şi sugestivă.

LIMFADENITE BACTERIENE

Infecţiile bacteriene pot determina limfadenite nespecifice care, în multe cazuri (infecţii cu germeni piogeni), pot evolua spre supuraţie şi producere de granuloame abcedate (bruceloză, tularemie, pestă) sau necrotice (tuberculoză, lepră, sifilis) mai mult sau mai puţin specifice.

Limfadenite în infecţii cu germeni piogeni

În unele infecţii cauzate de germeni piogeni (streptococi, stafilococi, pneumococi, bacili piocianici), — în ganglionii regionali — apare o limfadenită acută care poate evolua spre supuraţie. Spre deosebire de microabcesele, descrise în cazul limfogranulomatozei Nicolas-Favre sau a bolii zgîrieturii de pisică, procesul supurativ îmbracă un caracter difuz: ganglionul apare edemaţiat, cu capilarele lărgite şi pline cu celule inflamatorii, mononucleare şi polinucleare, cu endoteliile turgescente. În afara unei moderate hiperplazii limforeticulare difuze (în special în cordoane, dar şi în regiunea corticală), mai apar şi numeroase leucocite polinucleare (Fig. 63). Atît aceste celule, cît şi celulele reticulare hiperplaziate prezintă importante fenomene distrofice, sînt umflate, cu nucleul picnotic, iar în vacuole se pot pune în evidenţă microbi. Cînd distrofia ajunge la necroză, apar zone extinse de supuraţie în care numărul polinuclearelor mai mult sau mai puţin alterate este predominant. La acest nivel, pot fi vizibile grămezi de microbi.

Intensitatea distrugerii parenchimului ganglionar face ca aceste supuraţii extinse să se vindece prin fibroze difuze ale organului respectiv ceea ce explică

dificultățile de diagnostic care survin cînd un astfel de ganglion — reacționat ulterior — este recoltat pentru examen microscopic. Dealtfel pentru identificarea naturii agentului patogen piogen, sînt necesare examinări bacteriologice.

Aspectul adenogramei depinde de intensitatea reacției de apărare a ganglionilor și de gradul de invazie microbiană. Hiperplazia limforeticulară, posibilă în faza de debut, dispare repede sub afluxul de polimorfonucleare aflate în grade variate de degranulare și de liză (Fig. 64). Înmulțirea, uneori considerabilă, a celulelor plasmatice este o mărturie a proceselor imune existente în ganglion chiar și atunci cînd acestea cedează pasul în fața supurației. Nu este sigur niciodată dacă un ganglion supurat are la bază o etiologie microbiană sau una parazitară. Dealtfel și în metastazele canceroase asistăm adeseori la importante necroze și supurații secundare (Fig. 312) și numai punerea în evidență a celulelor tumorale ne va feri de o greșeală de interpretare.

Tularemia

Infecția apărută în urma manipulării animalelor infectate cu Pasteurella tularensis se caracterizează, după un scurt episod febril, prin apariția de adenopatii cu tendință de abcedare. Întrucît infecția pătrunde, de obicei, prin mici leziuni de la nivelul mîinii, cea mai caracteristică interesare este cea epitrohleiană și axilară.

Examenul microscopic executat în prima săptămînă arată o limfadenită acută, prezentînd tendință la abcedare: vasele sanguine sînt congestionate, uneori trombozate, ceea ce duce la apariția de mici zone de necroză și abcedare subcapsulară.

În a doua săptămînă, focarele necrotice confluează dînd naștere unor granuloame centrate de o necroză cazeoasă, foarte asemănătoare celei din tuberculoză (la acest nivel orice structură citologică dispare, fiind înlocuită cu un material amorf eozinofil în care eventual apar și resturi nucleare). În jur, se produce o hiperplazie reticulară cu caracter epiteloid și apar constante celule gigante multinucleate de tip Langhans. La periferie, pe lîngă infiltrația limfoplasmocitară, începe să se organizeze un proces de fibroză.

În stadiile mai avansate, leziunea poate fi confundată cu tuberculoza. Persistența unor semne de inflamație acută (congestie și tromboză vasculară, edem) ca și tendința crescută de ramolisment a focarelor de necroză atrage atenția asupra tularemiei. În cazurile mai puțin clare, datele clinice și epidemiologice ca și probele biologice (intradermoreacția pozitivă la tularină, izolarea microbului, probe serologice pozitive) permit diagnosticul de tularemie.

Alte pasteurelloze

În unele țări europene, s-a ajuns în ultimii ani, în urma intensificării contactelor și schimburilor internaționale, la situația cel puțin neobișnuită și considerată de domeniul istoriei, ca medicul anatomopatolog să examineze un ganglion de la un pacient cu pestă.

În astfel de cazuri, se întîlnește în special forma ganglionară a bolii (pesta bubonică) în care un diagnostic histologic prompt, cel puțin de suspiciune, condiționează aplicarea unei profilaxii și terapii eficiente. De obicei, la un bolnav febril, o adenopatie inghinală sau inghinocrurală unilaterală, de dimensiuni considerabile, suculentă, cu capsula îngroșată, gelatinoasă, prezentînd pe suprafața de secțiune mici abcese, trebuie să ne facă să ne gîndim și la pestă. Presupunerea este întărită de intensitatea fenomenelor inflamatorii acute care depășesc, în conformitate cu datele din literatură, pe cele întîlnite în infecții cu microbi piogeni sau în orice alte infecții. De cele mai multe ori, vasele sanguine sînt puternic congestionate, pline cu hematii trombozate. Un edem pronunțat destinde întreg ganglionul, inclusiv capsula. Structura organului nu se mai poate recunoaște în urma extensiunii procesului de necroză, uneori sub formă de infarcte hemoragice. La nivelul acestor zone de necroză, se recunosc umbre de limfocite și macrofage și — cu ajutorul colorației PAS — se pot pune în evidență numeroși germeni de formă cocobacilară.

Diagnosticul este mai dificil în cazurile ușoare cînd aspectul histologic sugerează modificările precoce în tularemie. În asemenea situații, datele clinice (localizarea adenopatiei), dar mai ales probele biologice (izolarea cocobacilului pestos, probe pe animale) permit diagnosticul, cu condiția să ne gîndim și la posibilitatea incidenței pestei.

Limfadenite mezenterice

În ultimul timp, s-a insistat asupra importanței limfadenitelor mezenterice produse la copii de Pasteurella pseudotuberculosis care îmbracă de multe ori aspectul clinic al apendicitei, ducînd la intervenție chirurgicală. În aceste cazuri, în afara unui apendice de aspect normal, se pun, de obicei,

în evidență, în unghiul ileocecal sau la nivelul mezenterului, ganglioni măriți pînă la dimensiunile unei nuci, prezentînd — prin transparența seroasei — petele albicioase ale unor microabcese corticale. Cînd procesul de periadenită produce conglomerarea ganglionilor și inflamația se întinde pînă la intestin, leziunea simulează un proces tuberculos sau neoplazic.

Microscopic, sînt caracteristice microabcesele corticale tinzînd să se limiteze la această zonă a ganglionului. Ele apar sub forma unor arii de necroză, dispuse de obicei între doi foliculi, putînd însă să-i intereseze și pe aceștia, arii înconjurate de o centură de celule reticulare hipertrofiate, cu nuclei mari și mitoze mai numeroase. Uneori, apar celule epiteloide. Microabcesele au doar o tendință redusă de a conflua. Între aceste focare, există mici granuloame polimorfe, constituite din polinucleare neutrofile și eozinofile, limfocite și plasmocite, precum și vase de neoformație. Rețeaua de reticulină apare îngroșată, iar fibroza este redusă. Interesarea capsulei de către granuloamele abcedate duce la apariția periadenitei și la extinderea procesului la mezenter și intestin.

Diagnosticul sugerat de caracterul și localizarea leziunii este confirmat de izolarea bacilului, precum și de intradermoreacția sau probele serologice pozitive.

Adenopatiile mezenterice pot apare mai rar și în adenoviroze, salmoneloze, toxoplasmoză sau tuberculoză (Duhamel, 1969).

Bruceloza

Rar întîlnit pe masa microscopului, ganglionul de la un bolnav de bruceloză ridică de obicei probleme dificile de diagnostic. Este vorba, fie de un ganglion epitrohlear sau axilar de la un pacient care s-a infectat prin piele, fie de ganglionul recoltat de la un bolnav cu sindrom febril prelungit, asociat cu poliadenopatie.

De obicei, se constată o hiperplazie reticuloendotelială difuză, cu hipertrofia centrilor germinali și apariția de noi foliculi în zona paracorticală. Celulele reticulare din cordoane, ca și endoteliul sinusal, sînt și ele hiperplaziate și hipertrofiate. Uneori histocitoza sinusală domină tabloul microscopic (Fig. 65).

În unele cazuri, apariția de noduli formați din celule epiteloide sugerează o sarcoidoză, tot așa cum apariția la nivelul acestor noduli a celulelor Langhans, a plasmocitelor și a unei zone de hialinizare sau chiar de necroză centrală simulează tuberculoza. Extensiunea redusă a procesului de necroză impune verificarea ultimului diagnostic prin probe biologice.

În sfîrșit, apariția de celule reticulare mari, nucleolate, poate aduce în discuție boala Hodgkin. Conservarea structurii ganglionare este determinantă pentru excluderea acestui diagnostic.

Diagnosticul histologic al brucelozei este practic imposibil fără probe biologice pozitive (hemocultură, intradermoreacție, examinări serologice). Pentru executarea acestor probe însă, supoziția de bruceloză trebuie făcută din analiza atentă a datelor clinice și epidemiologice ale pacientului și uneori chiar din examenul histologic.

*

În aproape toate aceste afecțiuni limfoganglionare inflamatorii, de etiologie variată, trebuie subliniată frecvența cu care se întîlnesc celulele plasmatice. Ele sînt prezente, în număr variabil, adeseori însoțind necroza sau supurația. În unele afecțiuni, au un caracter aproape patognomonic (rubeolă, lues, bruceloză, uneori și adenite virale). Ceea ce apare demn de remarcat este că plasmocitele își păstrează structura nealterată chiar și în prezența necrozei sau supurației cînd toate celelalte celule sînt afectate de fenomene de liză.

Din punct de vedere al aspectelor citologice și al reacției plasmocitare aceste adenite inflamatorii se pot împărți în două categorii:

Hiperplazii limforeticulare
- cu celule mari hiperbazofile cu reacție plasmocitară fără necroză și abcedare
  - rubeola
  - alte adenite virale
  - lues
- bruceloza
- fără sau cu rare celule mari hiperbazofile cu reacție plasmocitară cu necroză și abcedare
  - boala zgîrieturii de pisică
  - boala Nicolas Favre
  - adenite microbiene
  - tularemie
  - limfadenită mezenterică
  - pesta

În toate aceste limfadenite, dar poate și mai mult în cele cu necroză și supurație, întîlnim și elemente celulare caracteristice leziunilor nodulare și anume, celule epiteloide și gigante.

Caracterele citologice menționate, coroborate cu datele clinice, epidemiologice și serologice și — bineînțeles — și histologice, ne vor ajuta să stabilim un diagnostic exact.

Tuberculoza ganglionară

Cea mai tipică reprezentantă a limfadenitelor nodulare este tuberculoza ganglionară. Mai frec-

ventă înainte la copii şi adolescenţi, azi se întîlneşte foarte des şi la adulţi. Manifestarea secundară a primoinfecţiei pulmonare, leziunea ganglionară, poate evolua pe cont propriu chiar şi după vindecarea complexului primar sau poate apărea şi ca formă de tuberculoză exclusiv ganglionară, rămînînd localizată sau difuzînd la mai multe grupe ganglionare pe cale limfatică sau sanguină. Diagnosticul clinic nu prezintă dificultăţi deosebite dacă ţinem seama de complexul semiologic. Totuşi, poate fi confundată cu orice afecţiune limfoganglionară chiar şi cu metastazele tumorale; de aceea, examenul citologic şi histologic este de cele mai multe ori necesar.

Modificările care se produc în ganglionul tuberculos îmbracă diferite forme citohistologice. Pînă să ajungă însă la aspectul tipic de granulom tbc — necroză, cazeificare sau fibroză — leziunile trec prin anumite faze care trădează reacţia ganglionului faţă de agresiunea bacilară. Aşa se descriu forme hiperplazice, forme de inflamaţie cronică, forme de tuberculoză foliculară (granuloame tbc) precum şi formele cele mai evoluate ca necroza şi cazeificarea. Menţionăm că nu este vorba de tipuri propriu-zise, ci de stadii de evoluţie ale unuia şi aceluiaşi proces. Complexul celular din ganglionul afectat şi leziunea histologică existentă în momentul dat nu reprezintă decît o etapă a interacţiunii dintre agresor şi organul care se apără. O reacţie eficace va avea drept consecinţă delimitarea, îngrădirea şi vindecarea, prin fibroză şi calcifieri, tot aşa cum depăşirea capacităţii de apărare va duce la necroză şi abcedare. În primul caz, reacţia poate să treacă aproape neobservată, manifestîndu-se clinic prin microadenite dure, scleroase; în al doilea caz, asistăm însă la hipertrofii ganglionare, uneori considerabile, care — din punct de vedere clinic — au caractere aparte: ganglioni moi, confluenţi, aderenţi între ei, cu periadenită, fistulizări care, însă, sînt foarte rare în ziua de azi.

Faptul că diferiţii ganglioni din acelaşi grup afectat pot prezenta leziuni diferite constituie cea mai evidentă dovadă că diferitele forme citohistologice ale leziunilor ganglionare tuberculoase reprezintă numai stadii de evoluţie.

Diagnosticul tuberculozei ganglionare este o satisfacţie pentru anatomopatologul de orice vîrstă: începătorii vor fi încîntaţi de facilitatea şi siguranţa cu care stabilesc diagnosticul unei leziuni atît de caracteristice; cît despre practicienii experimentaţi, aceştia vor fi întrucîtva consolaţi pentru numeroasele diagnostice grave pe care sînt nevoiţi să le formuleze pe biopsiile ganglionare.

Într-adevăr, dacă există o boală care produce leziuni specifice, aceasta este, în primul rînd, tuberculoza deşi — aşa cum am arătat înainte — şi alte infecţii pot să producă modificări întru totul asemănătoare; numai examenul bacteriologic poate, în astfel de cazuri, să stabilească diagnosticul exact. Asemenea situaţii sînt însă excepţionale.

Suspiciunea unei infecţii bacilare apare deja cînd secţiunea ganglionului pune în evidenţă formaţiuni rotunde, albicioase-gălbui, sfărîmicioase, de aspect cazeos, fără ca acest aspect să fie patognomonic.

De cele mai multe ori, aspectul microscopic este foarte caracteristic, întîlnindu-se foliculi tuberculoşi, de formă rotundă sau ovală, formaţi din celule epiteloide printre care se găsesc celule gigante multinucleate de tip Langhans, observîndu-se şi un focar central de necroză cazeoasă.

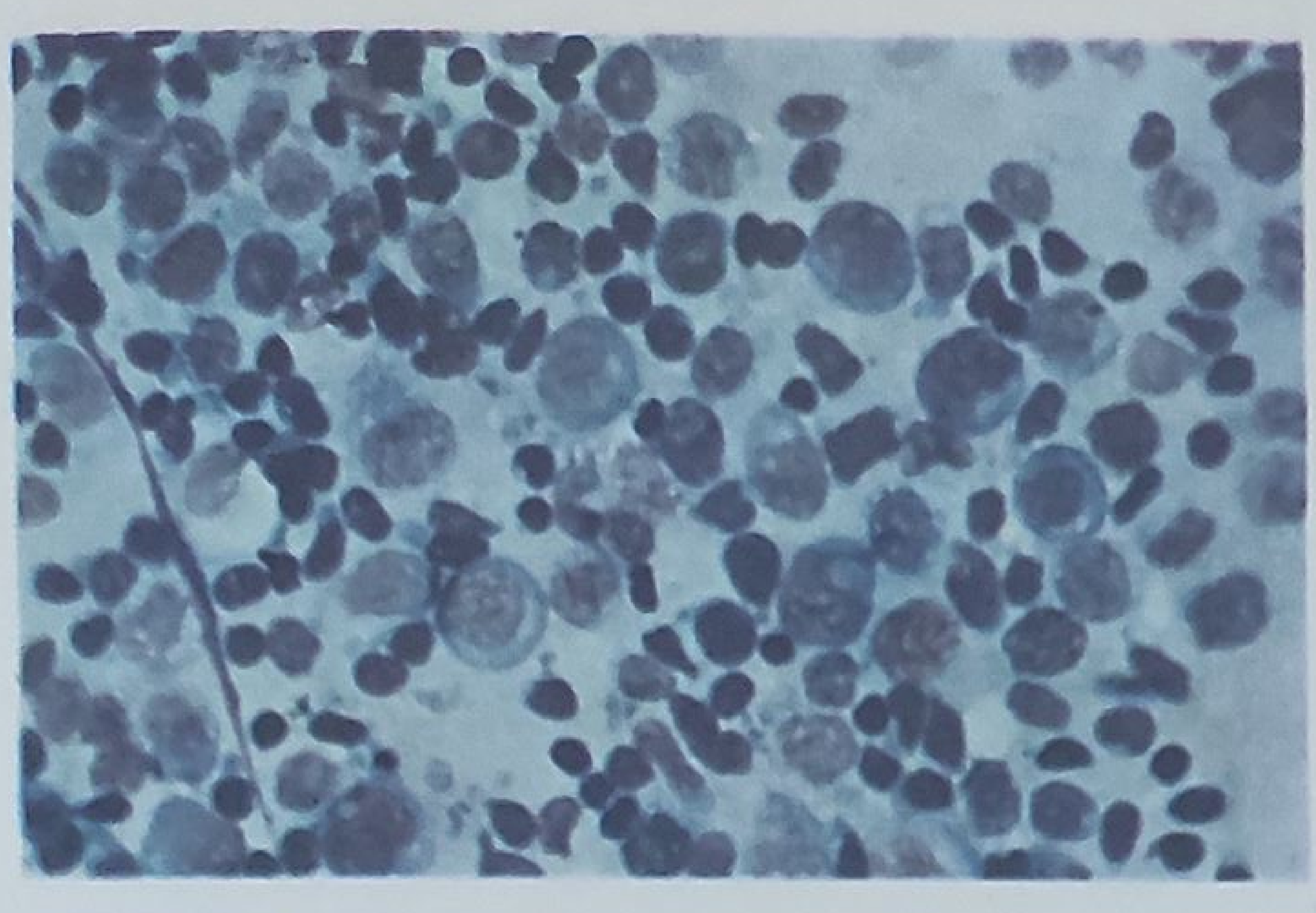
Celulele epiteloide sînt macrofage umflate care au înglobat bacili tuberculoşi şi resturi de celule distruse; în cîmpul microscopic apar ca nişte celule mari, palide, fuziforme sau poligonale, cu nucleu veziculos şi cu margini nu totdeauna distincte. Ele formează grămezi neregulat rotunde care se impun atenţiei examinatorului prin claritatea lor în contrast cu aspectul întunecat al ţesutului limfoid înconjurător (claritatea foliculilor de celule epiteloide aminteşte unele histocitoze sinusale intense din ganglionii sateliţi organelor cu cancer) (Fig. 66,).

Printre celulele epiteloide, apar celule gigante Langhans de formă rotundă sau ovală, putînd ajunge pînă la dimensiuni de 50—100 μ. Conţin un număr ridicat de nuclei, dispuşi la periferie în formă de coroană completă sau incompletă. Citoplasma lor acidofilă poate conţine picături de grăsime şi resturi de nuclei, fiind — în acest caz — o varietate specială de celule gigante de corp străin, a căror geneză este indusă de necroza cazeoasă. Celulele Langhans sînt foarte caracteristice infecţiei tuberculoase fără să fie însă patognomonice (se întîlnesc şi în sifilis, bruceloză şi unele micoze) (Fig. 67).

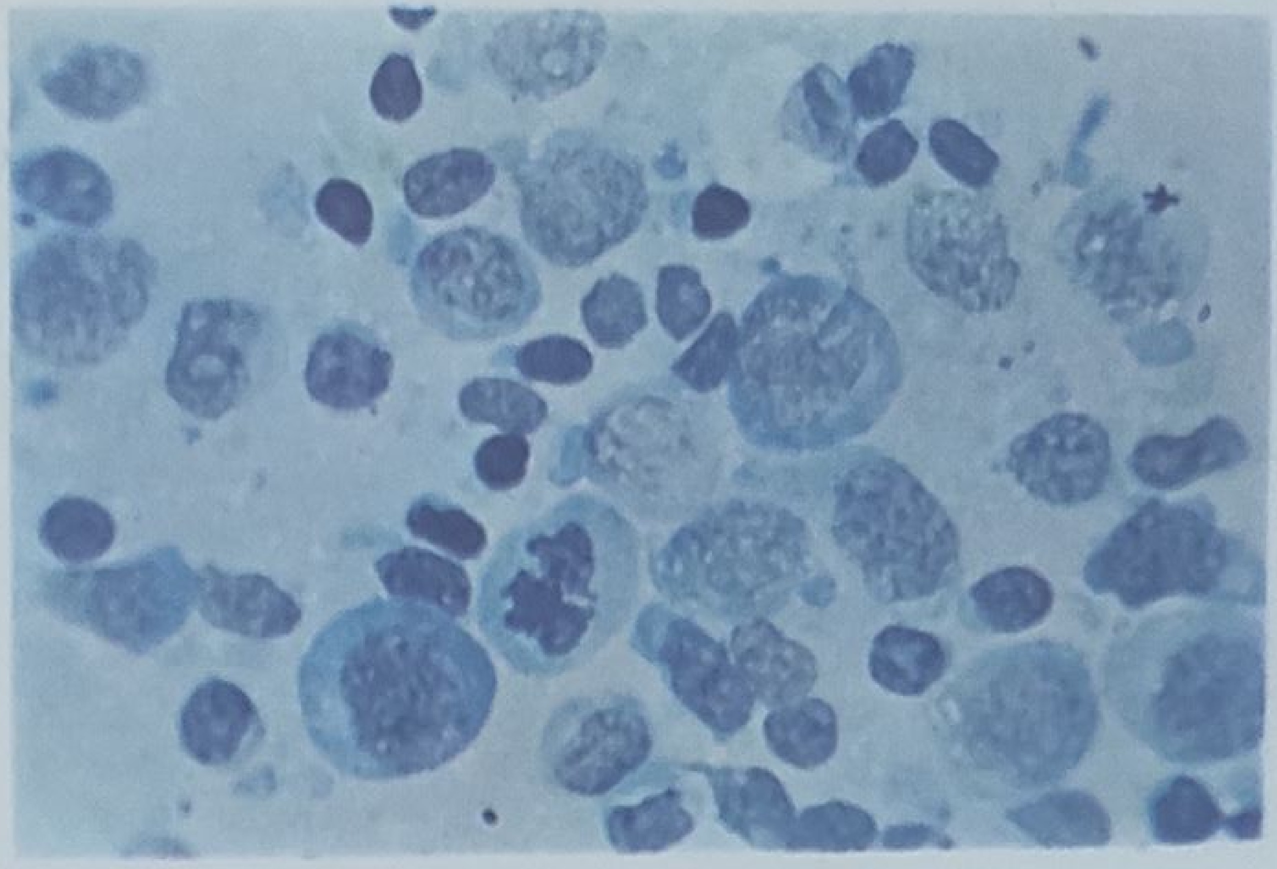
Necroza caracteristică infecţiei tuberculoase, necroza cazeoasă, începe în centrul foliculului şi este o necroză uscată, de coagulare, care transformă infiltratul celular într-un material amorf, uşor granular, acidofil în care mai pot persista resturi de nuclei. Necroza incipientă se poate demonstra printr-o impregnare argentică a fibrelor reticulare care dispar pe o mică porţiune (Fig. 68).

La periferia foliculului, există o coroană limfocitară-plasmocitară în jurul căreia se poate constitui o zonă discretă de fibroză care radiază în jur.

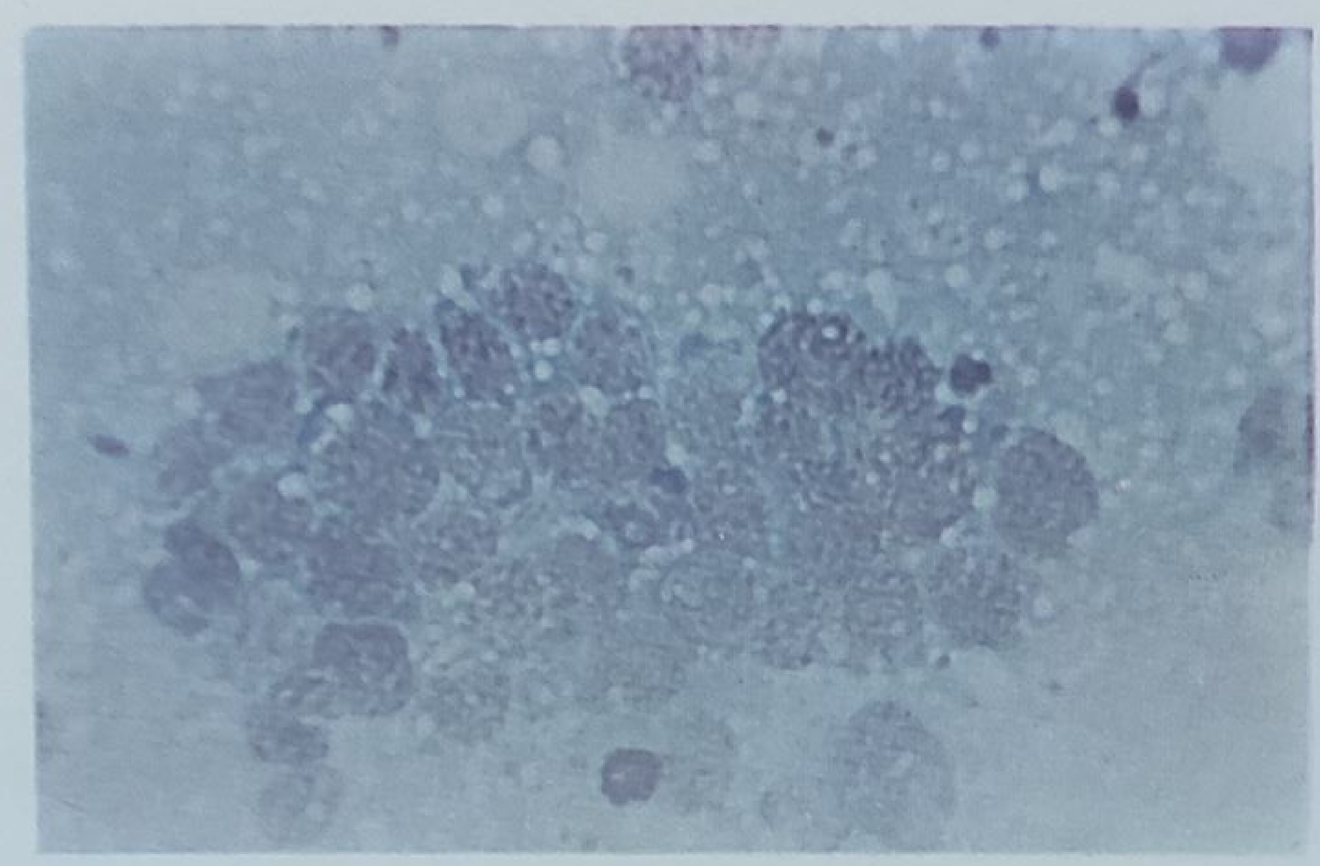
Leziunile precoce sau cele foarte avansate ridică totuşi unele probleme, cum ar fi, de exemplu, cea a etiologiei nodulilor de celule epiteloide, lipsiţi de alte elemente (celule gigante, cazeificare) şi care apar în unii ganglioni măriţi, amintind limfadenita pacienţilor cu tuberculoză. În lipsa unor semne clinice sau radiologice de infecţie bacilară, anumite date pot fi furnizate de executarea intradermoreacţiei la tuberculină. Bacilii tuberculoşi



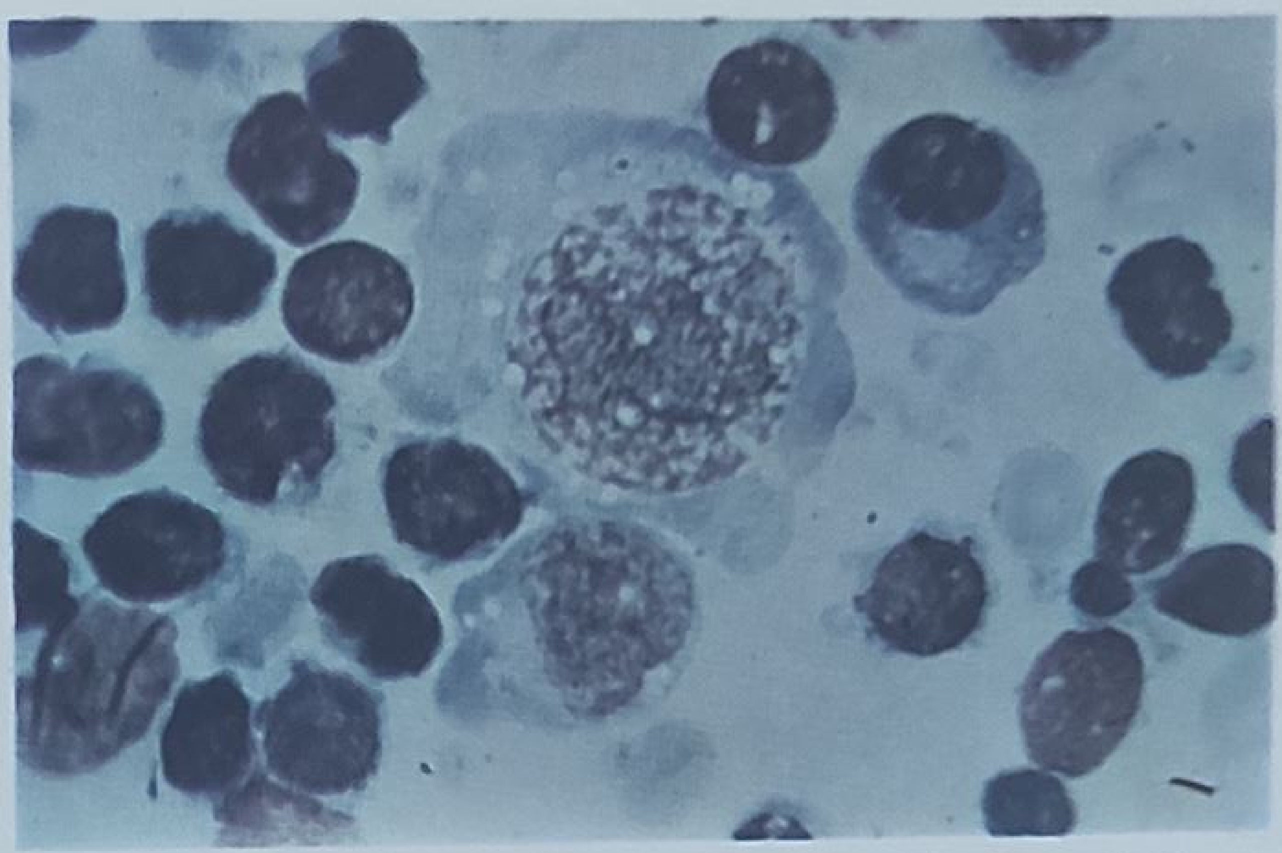
PLANȘA I. Celule mari hiperbazofile într-o limfadenită inflamatorie «limfadenită albastră».



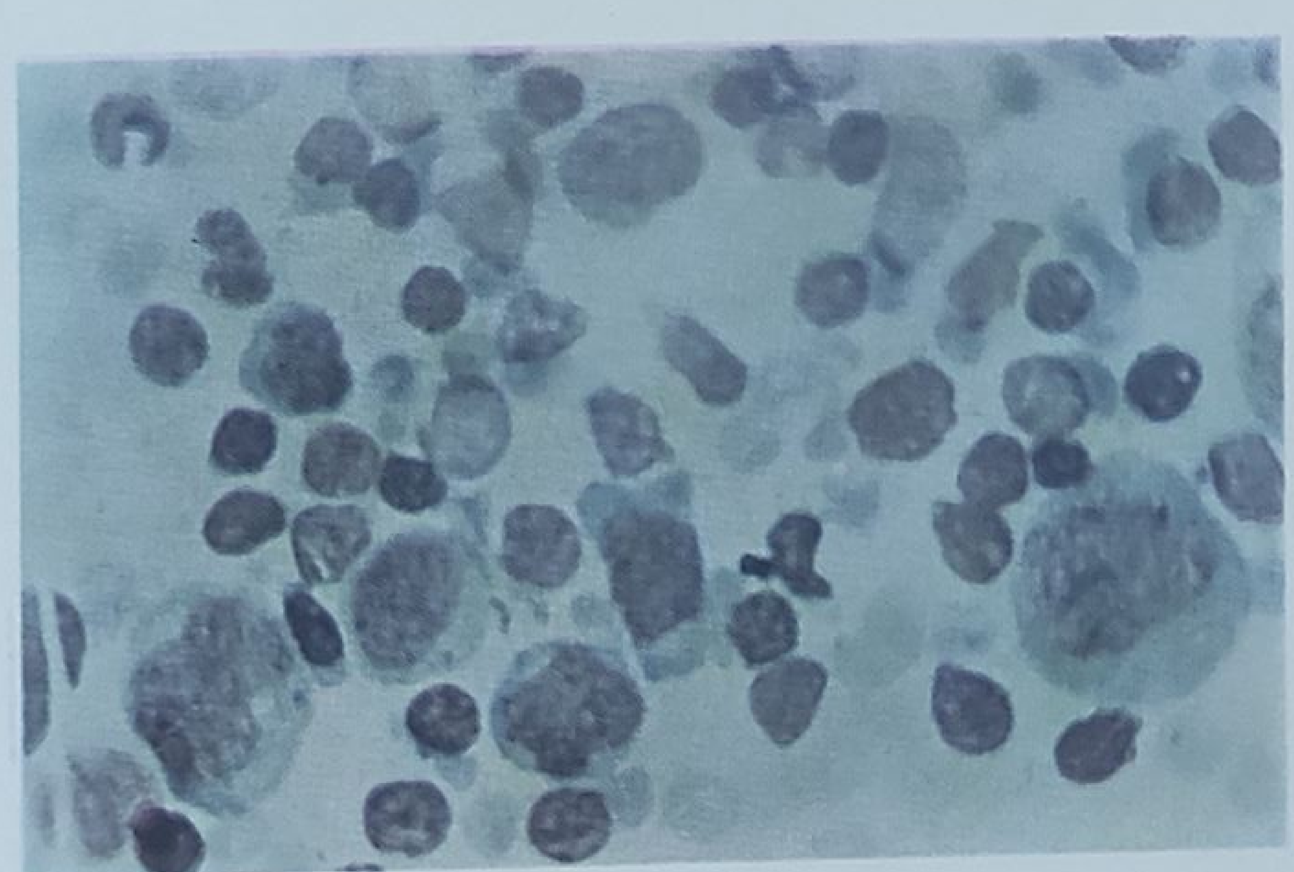
PLANȘA II. Idem, imagine mărită.



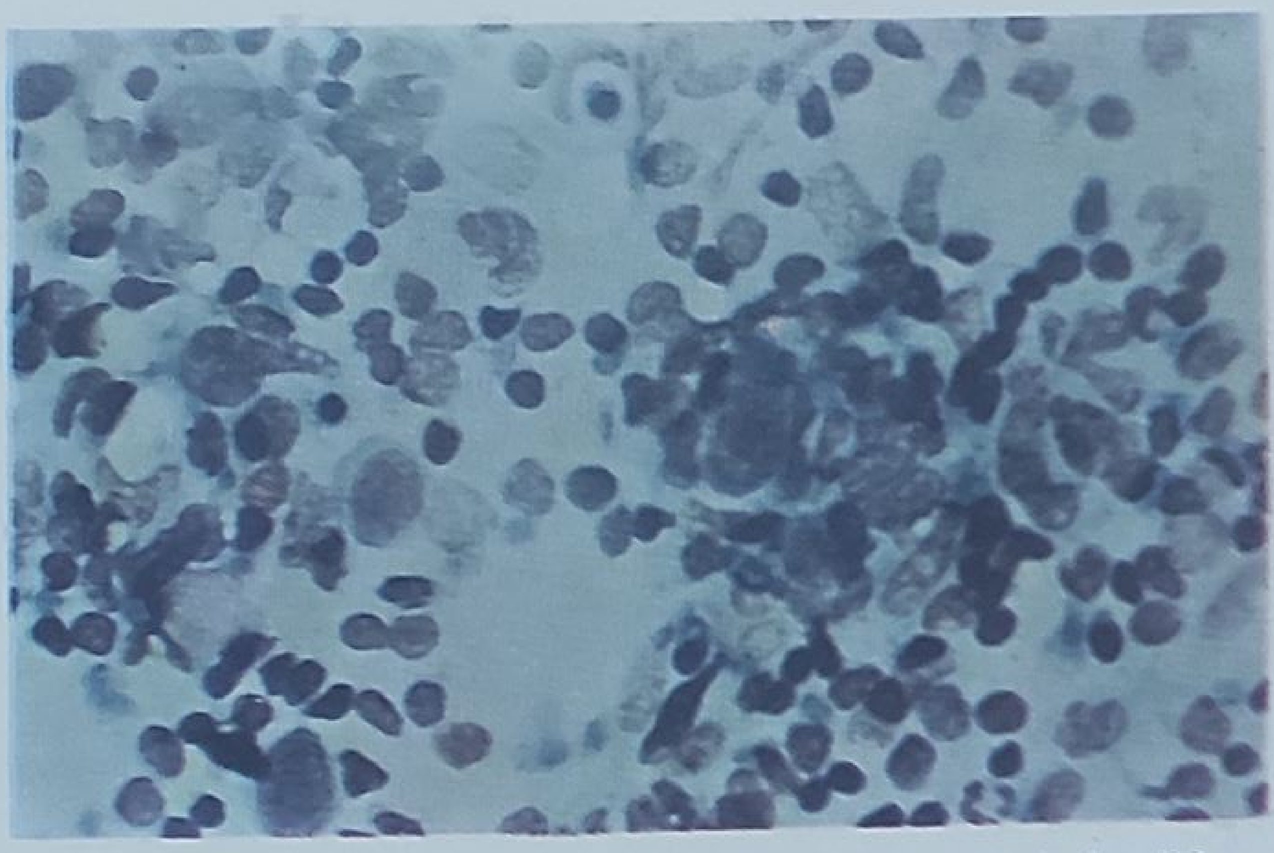
PLANȘA III. Limfom malign cu celule slab diferențiate: fond albastru.



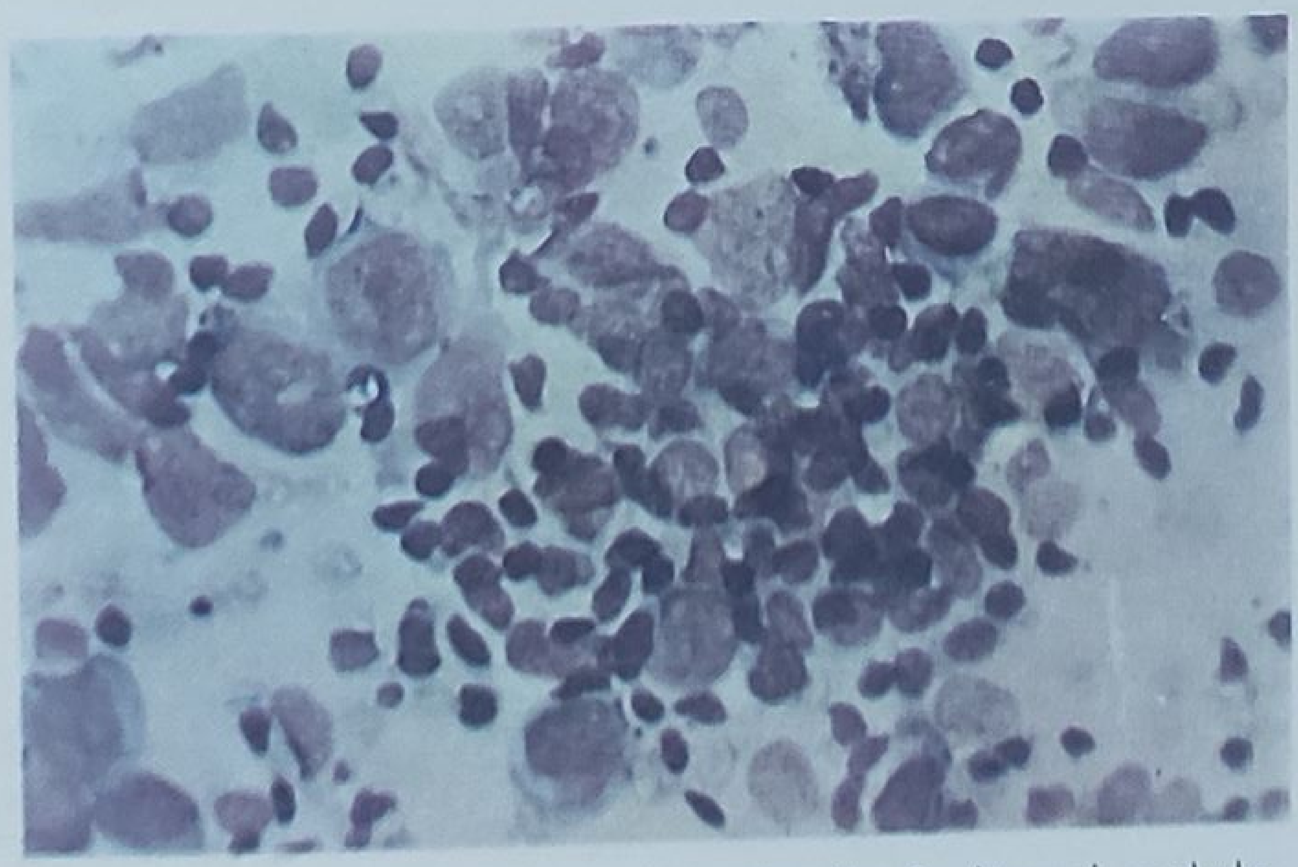
PLANȘA IV. Celulă mare hiperbazofilă într-o limfadenită inflamatorie acută secundară într-un ganglion de leucemie limfatică cronică.



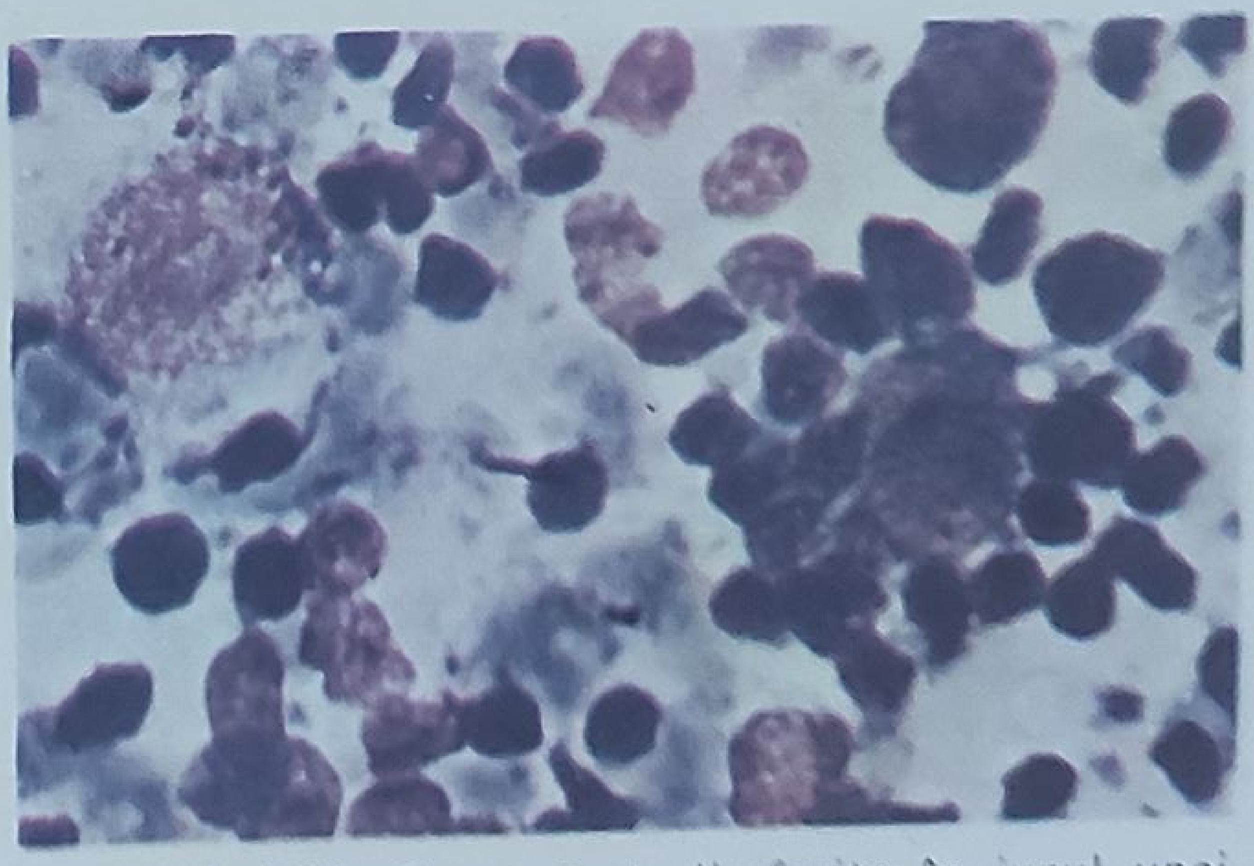
PLANȘA V. Celule hiperbazofile într-o limfadenită sifilitică.



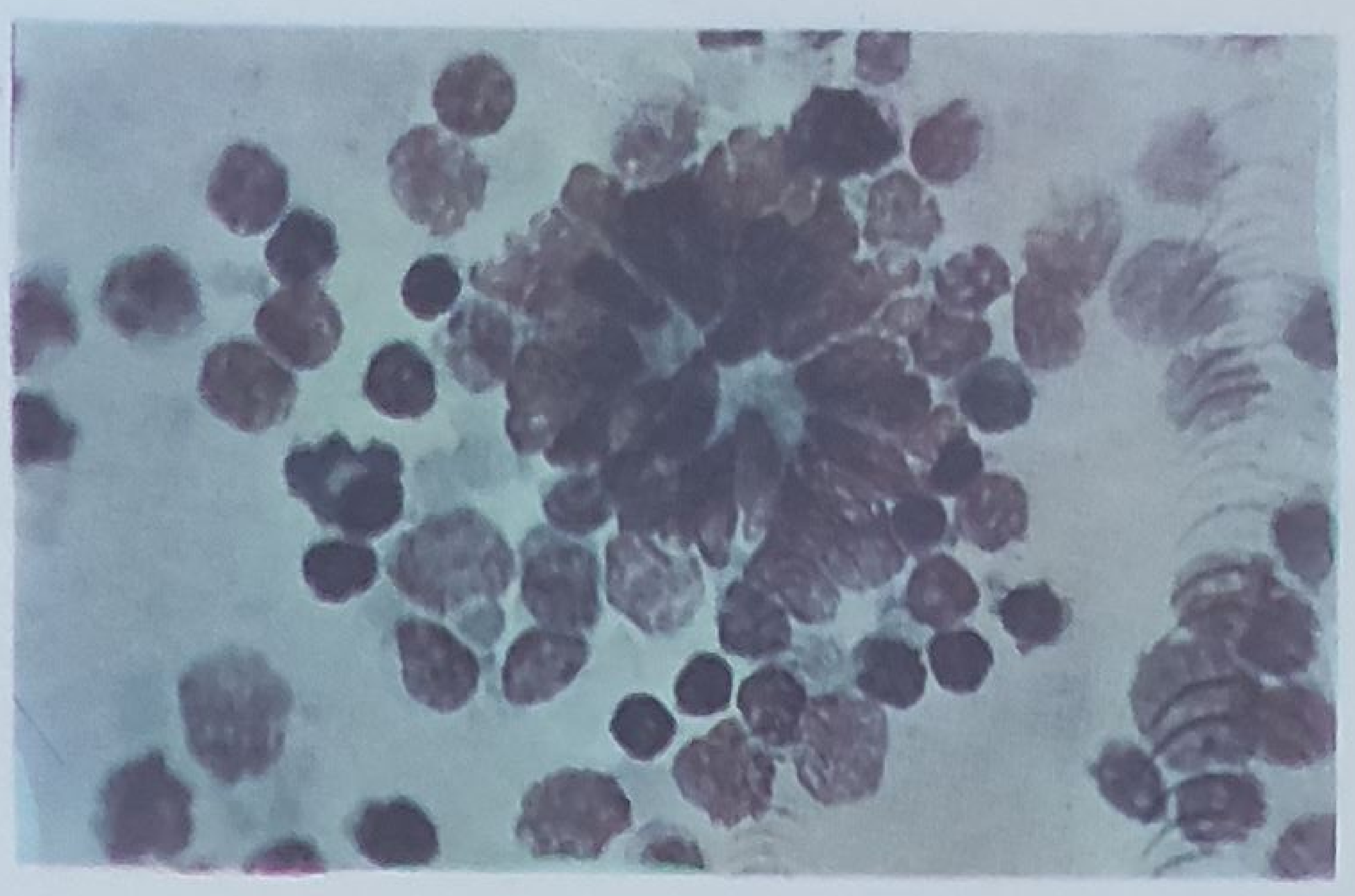
PLANȘA VI. Noduli formați din aglomerări de diferite celule într-o limfadenită reactivă.



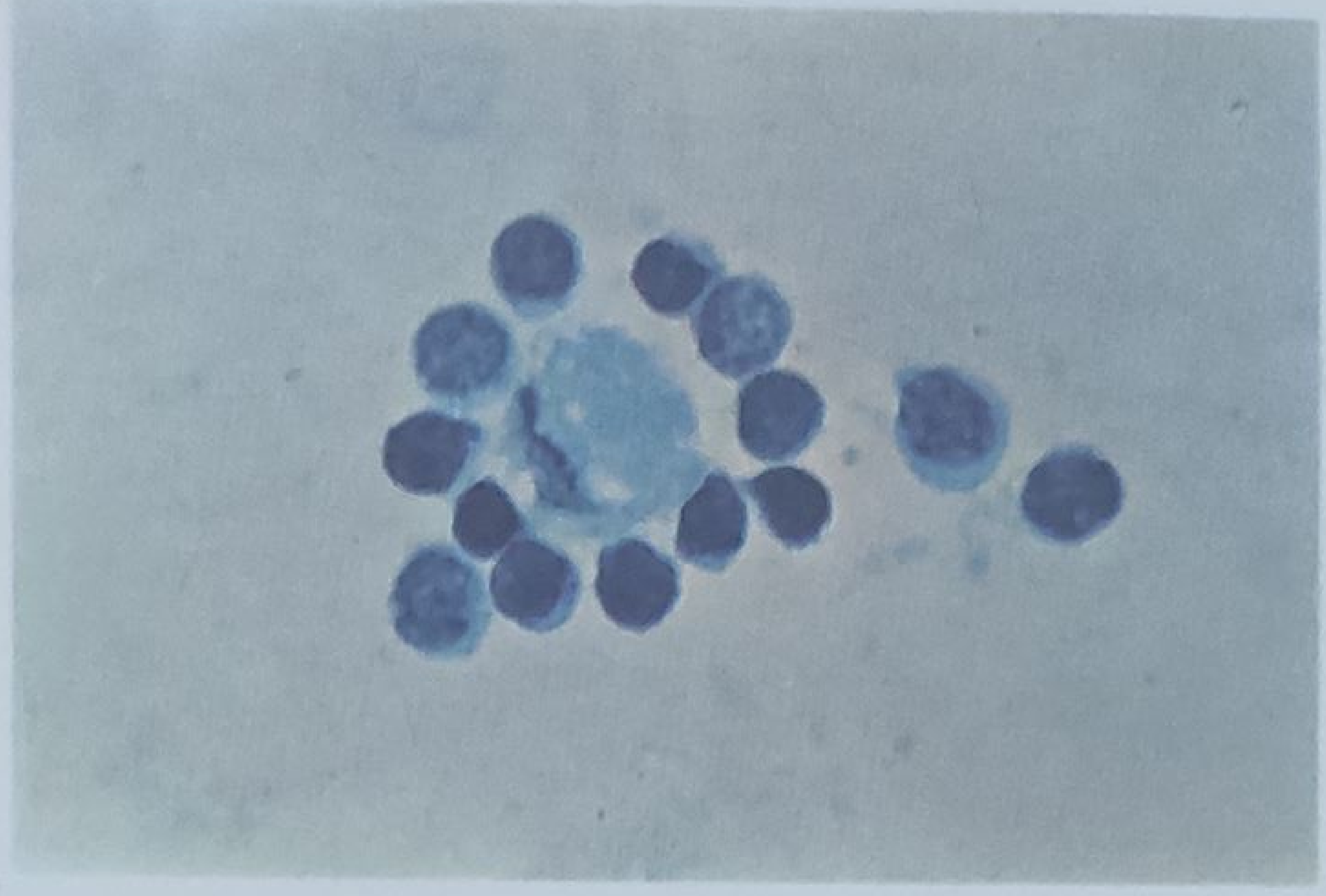
PLANȘA VII. Conglomerat de limfocite și celule reticulare înconjurat de celule mari — Histioblaști — într-un caz de limfom malign histiocițar slab diferențiat?



PLANȘA VIII. Coroană de limfocite în jurul unei celule reticulare (boală Hodgkin).



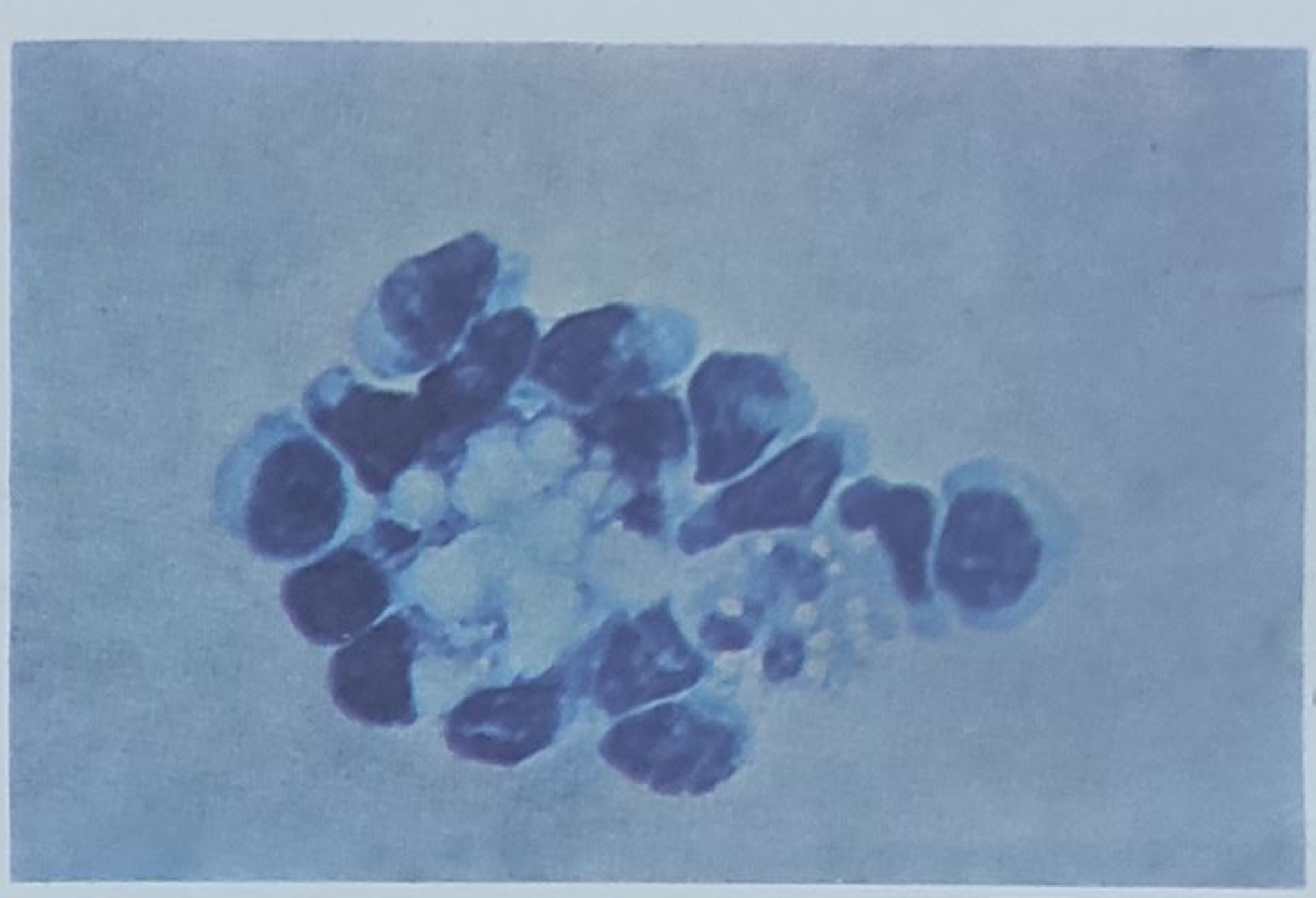
PLANȘA IX. Grupare circulară de limfocite și histiocite (limfadenită inflamatorie într-un ganglion de leucemie limfatică cronică.



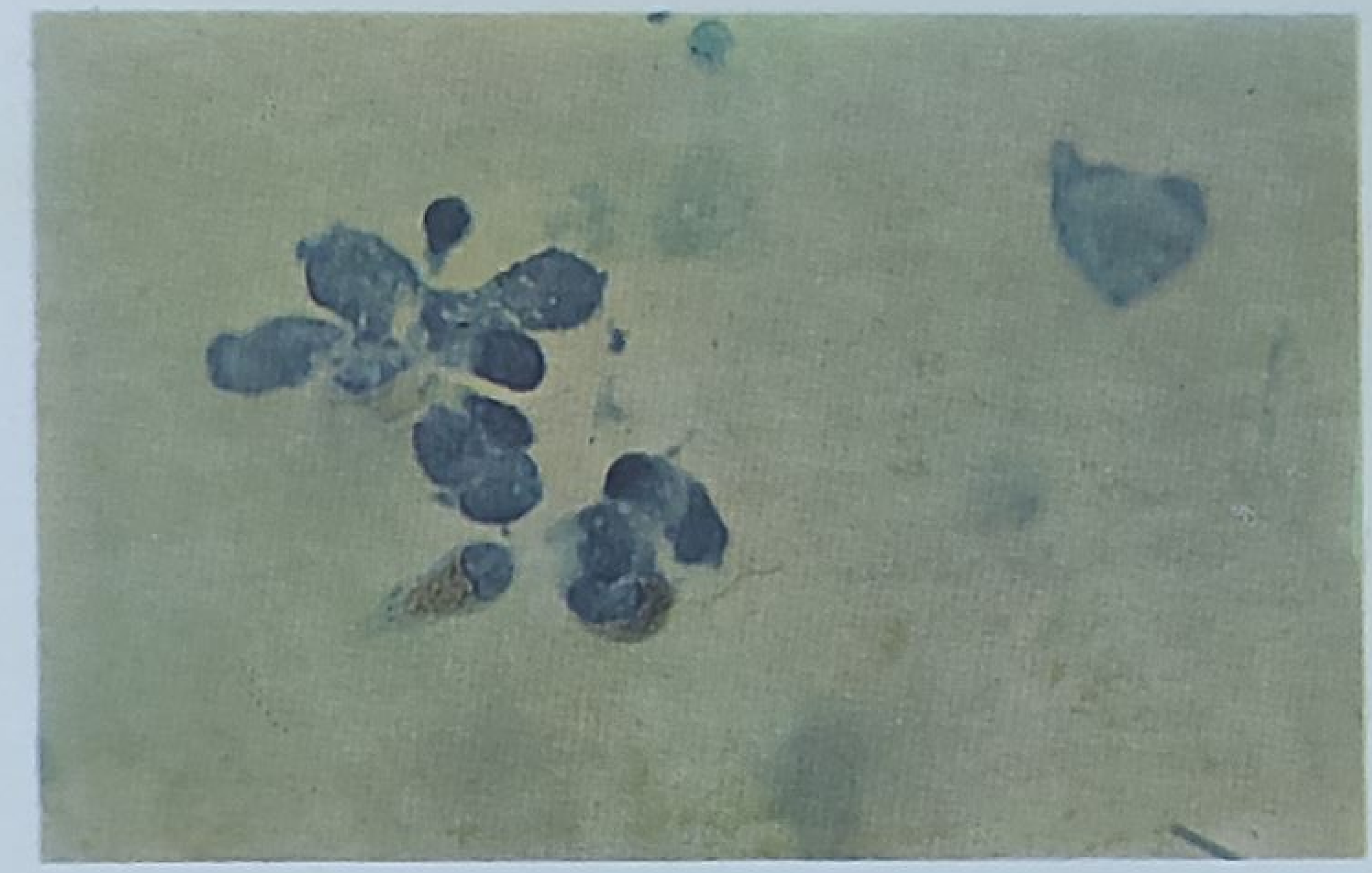
PLANȘA X. Coroană de limfocite în jurul unui macrofag (cultură de limfocite).



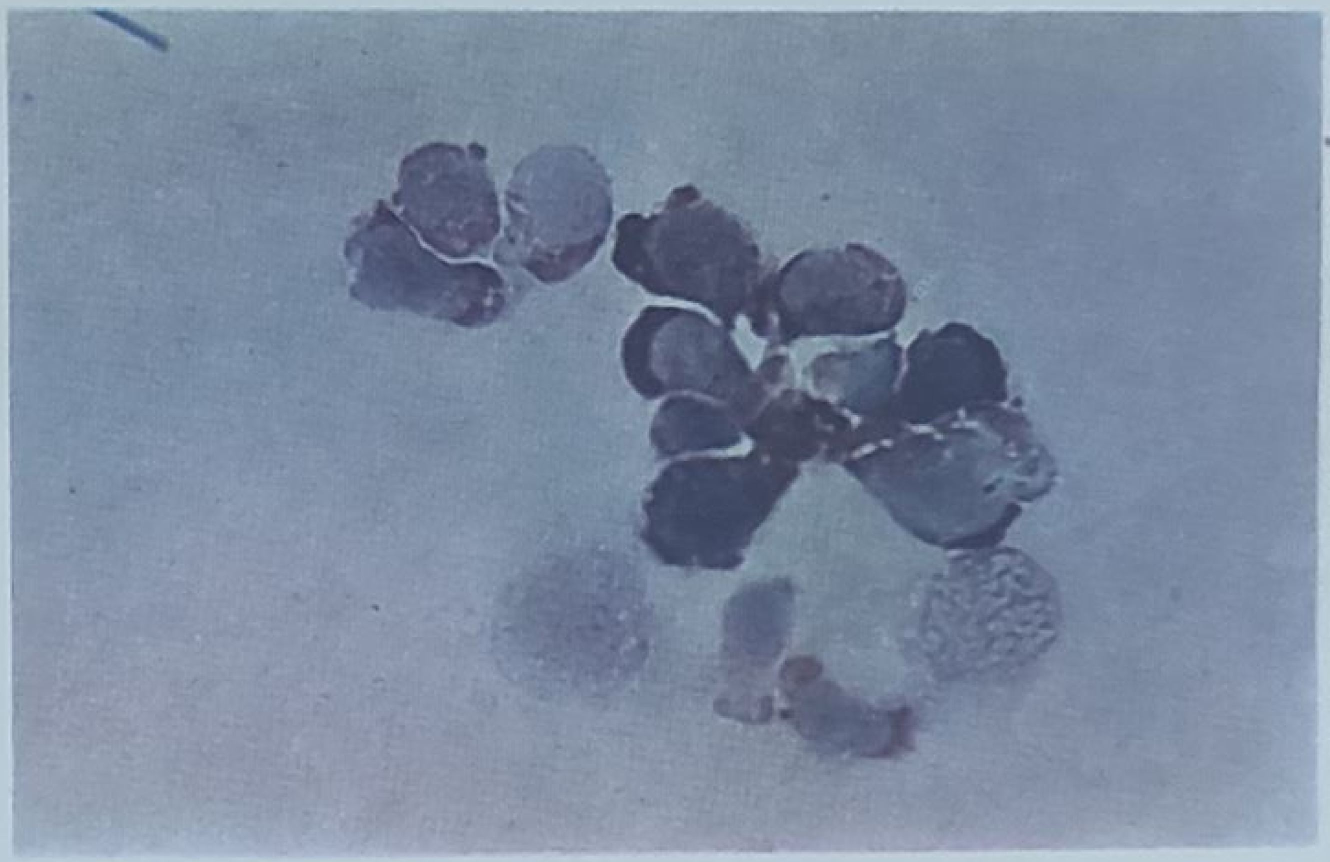
PLANȘA XI. Idem; vacuolizarea macrofagului și început de transformare blastică a limfocitului mic.



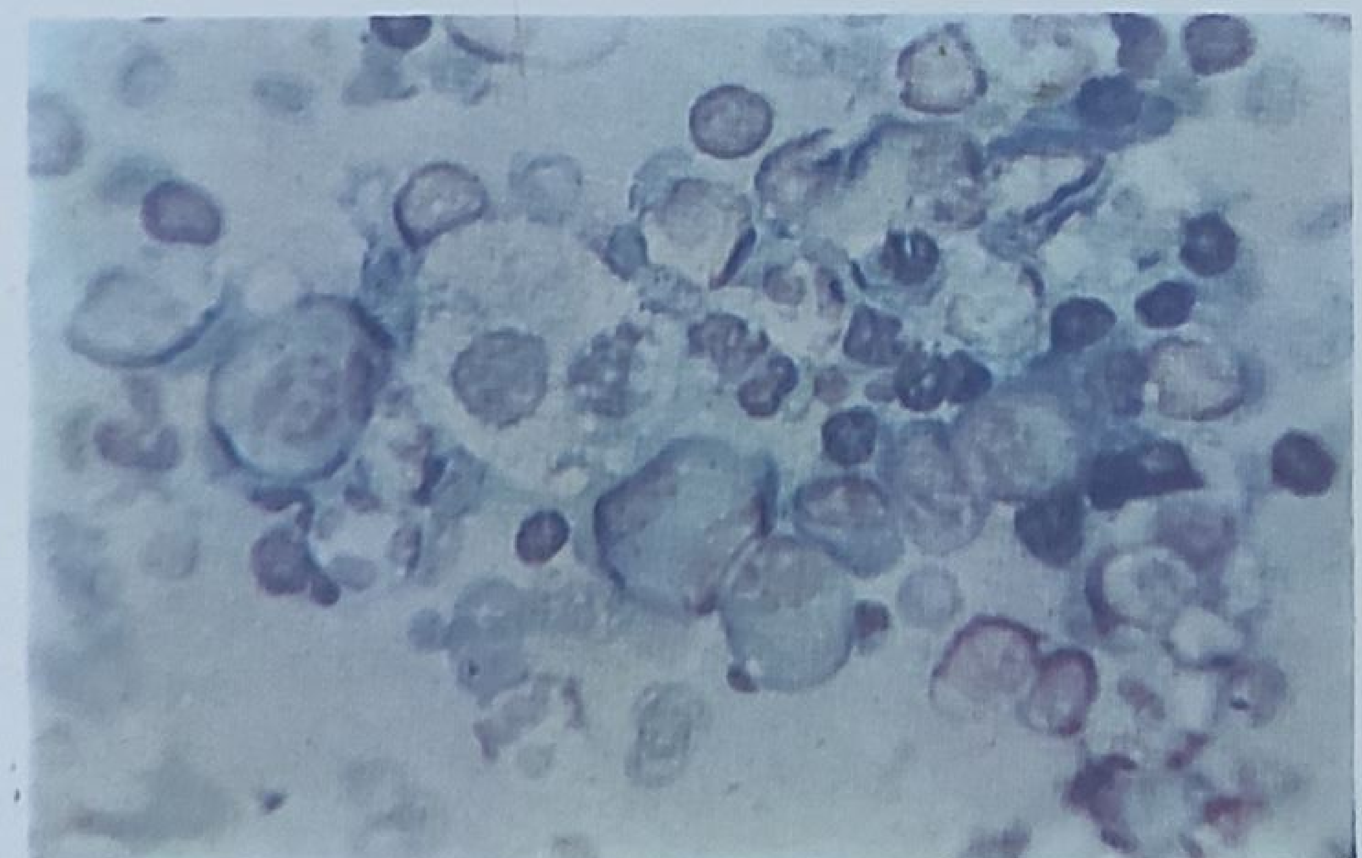
PLANȘA XII. Idem; macrofagul complet vacuolizat, înconjurat de limfocite și blaști.



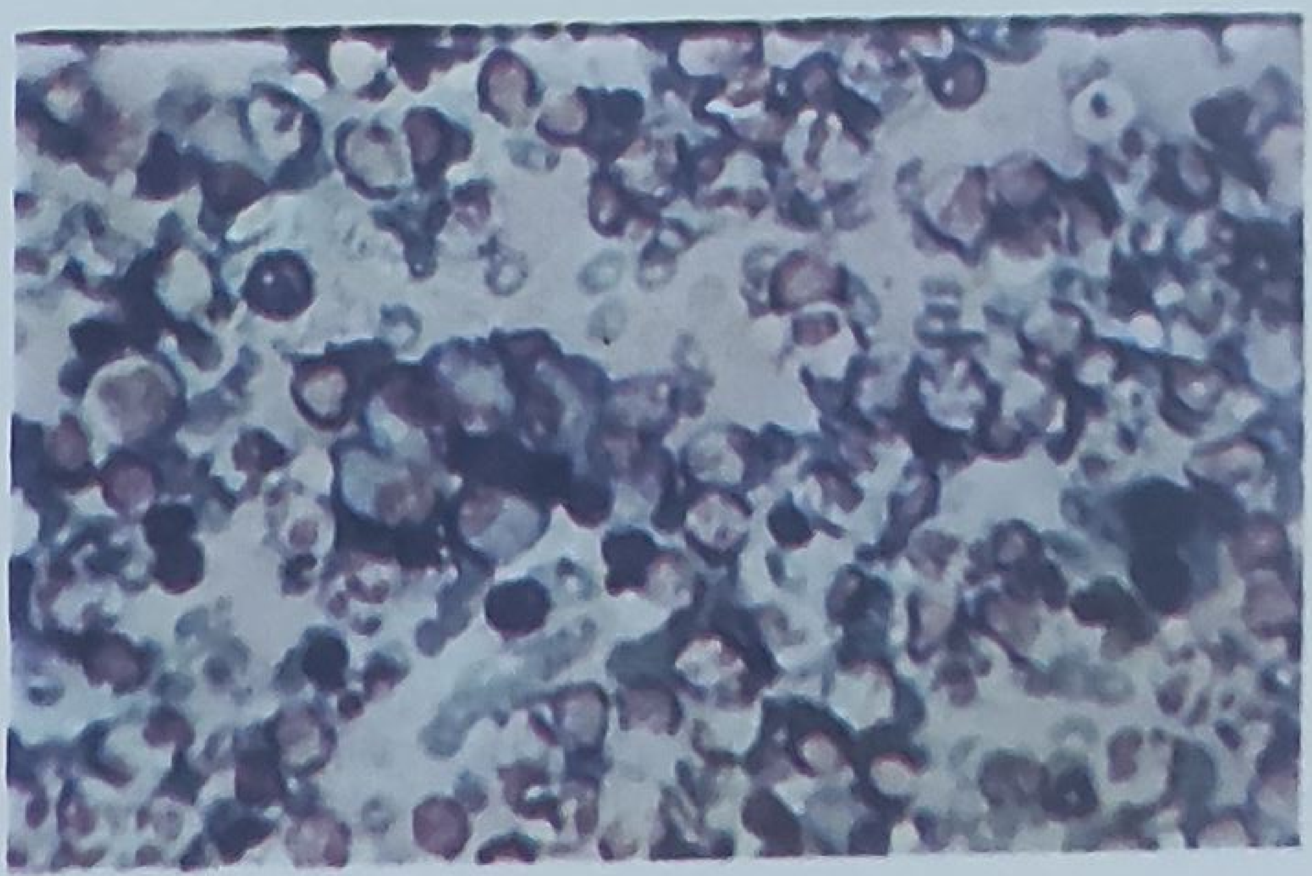
PLANȘA XIII. Contacte între limfocite și limfoblaști prin urapode; se observă și două eozinocite (cultură de limfocite).



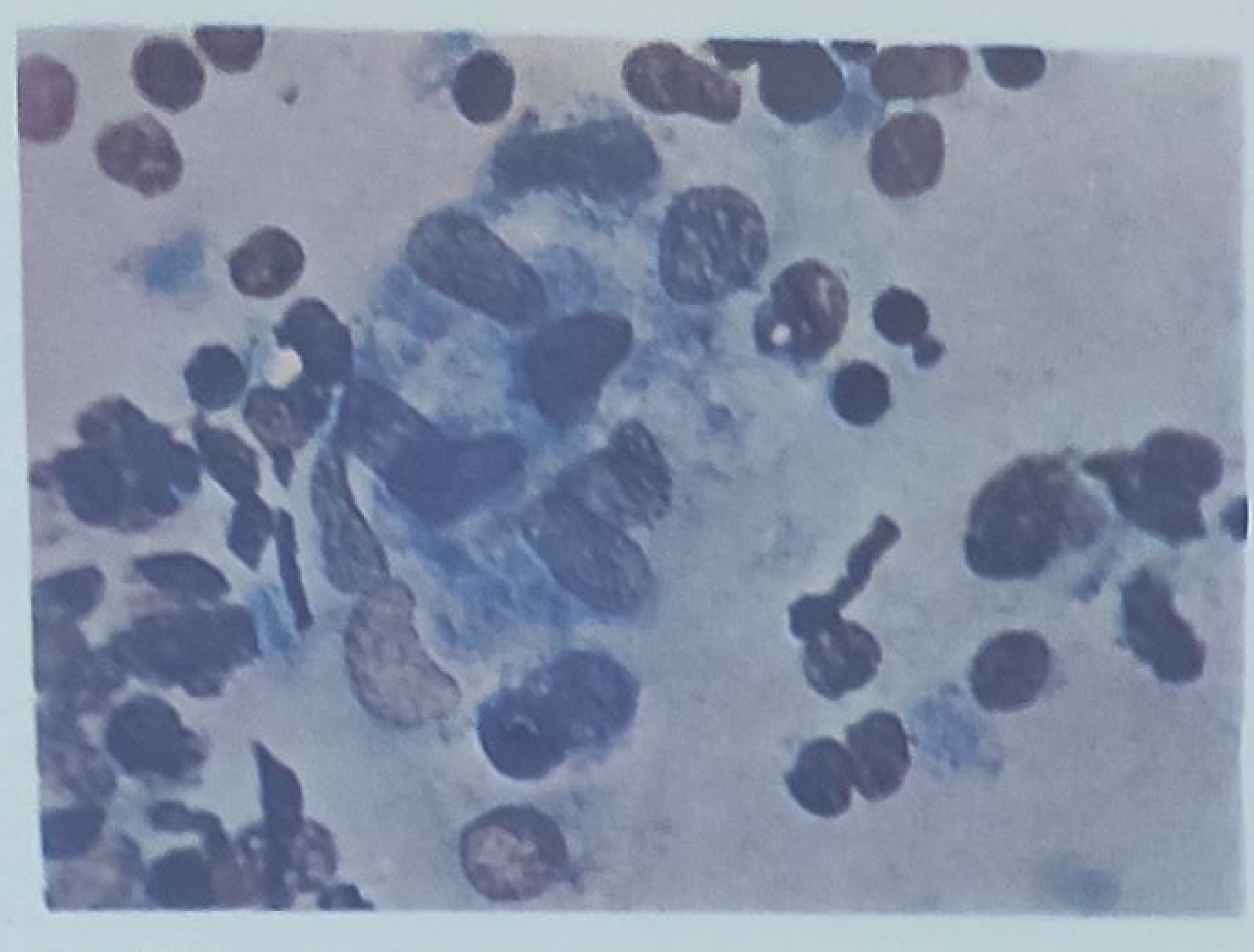
PLANȘA XIV. Contacte între limfocite și limflobaști prin urapode (cultură de limfocite).



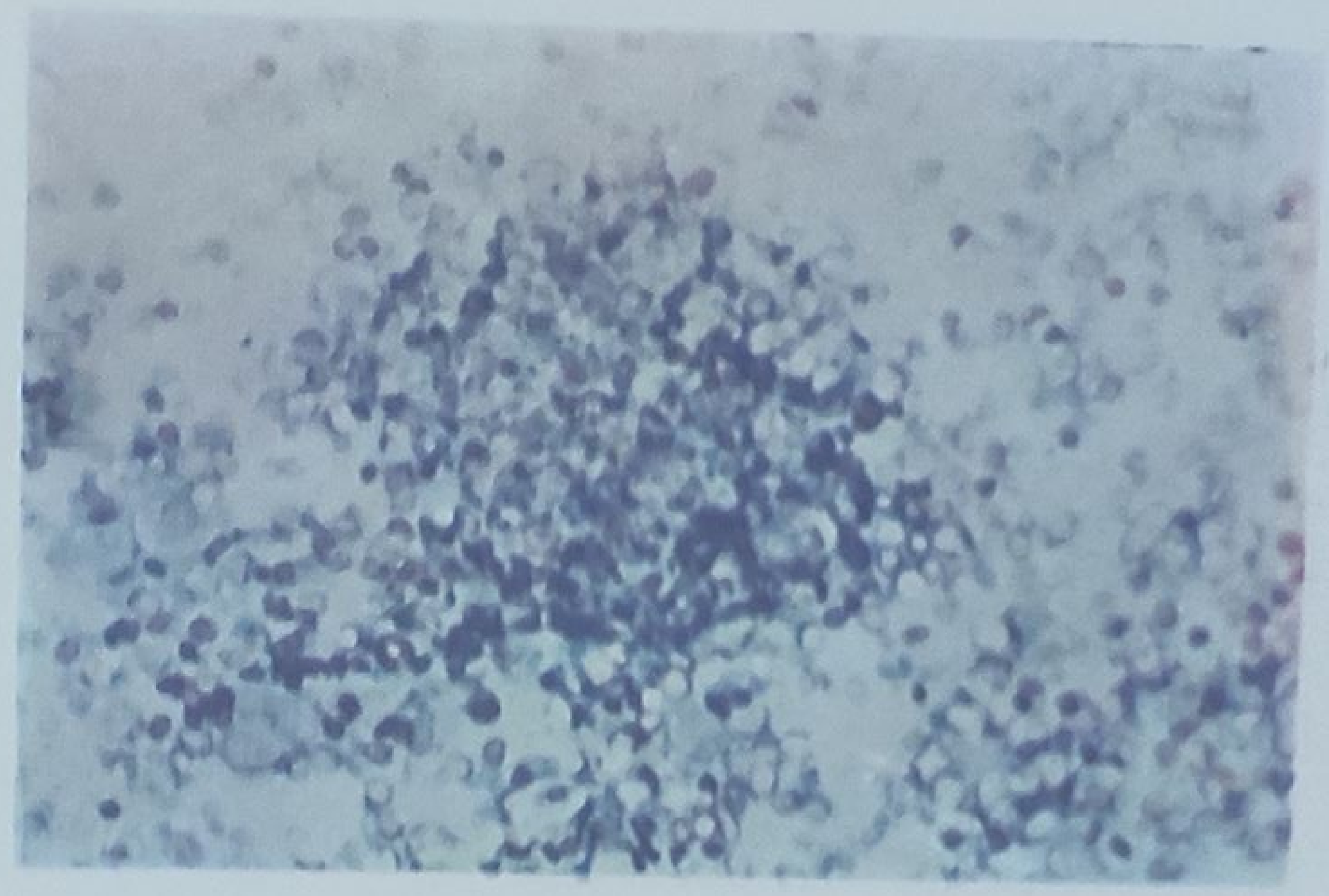
PLANȘA XV. Limforeticuloză benignă de inoculare, fază incipientă: numeroase plasmocite, limfocite granulocite intacte, o celulă reticulară cu microvacuole.



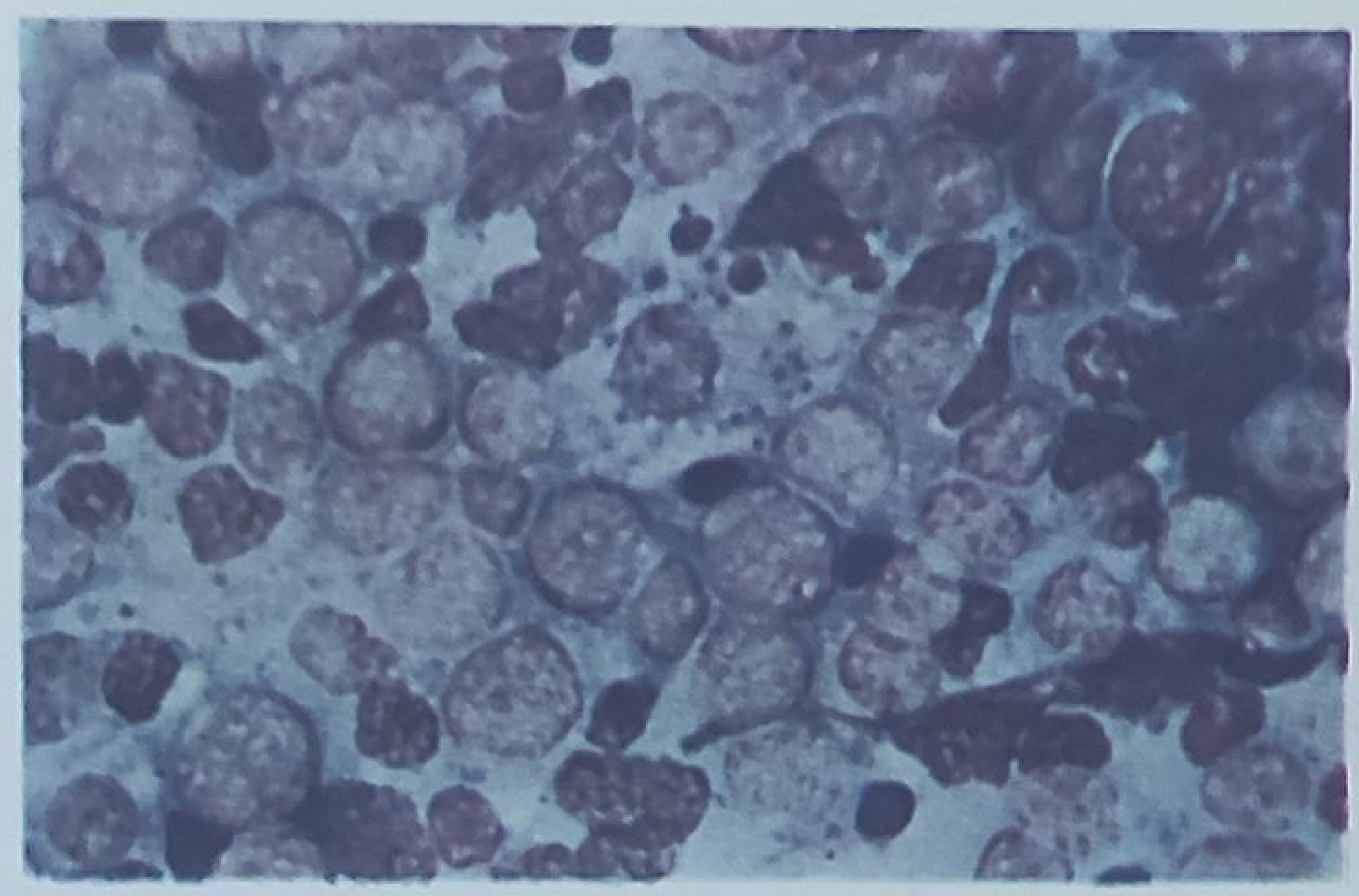
PLANȘA XVI. Idem; fază mai avansată cu numeroase granulocite degranulate.



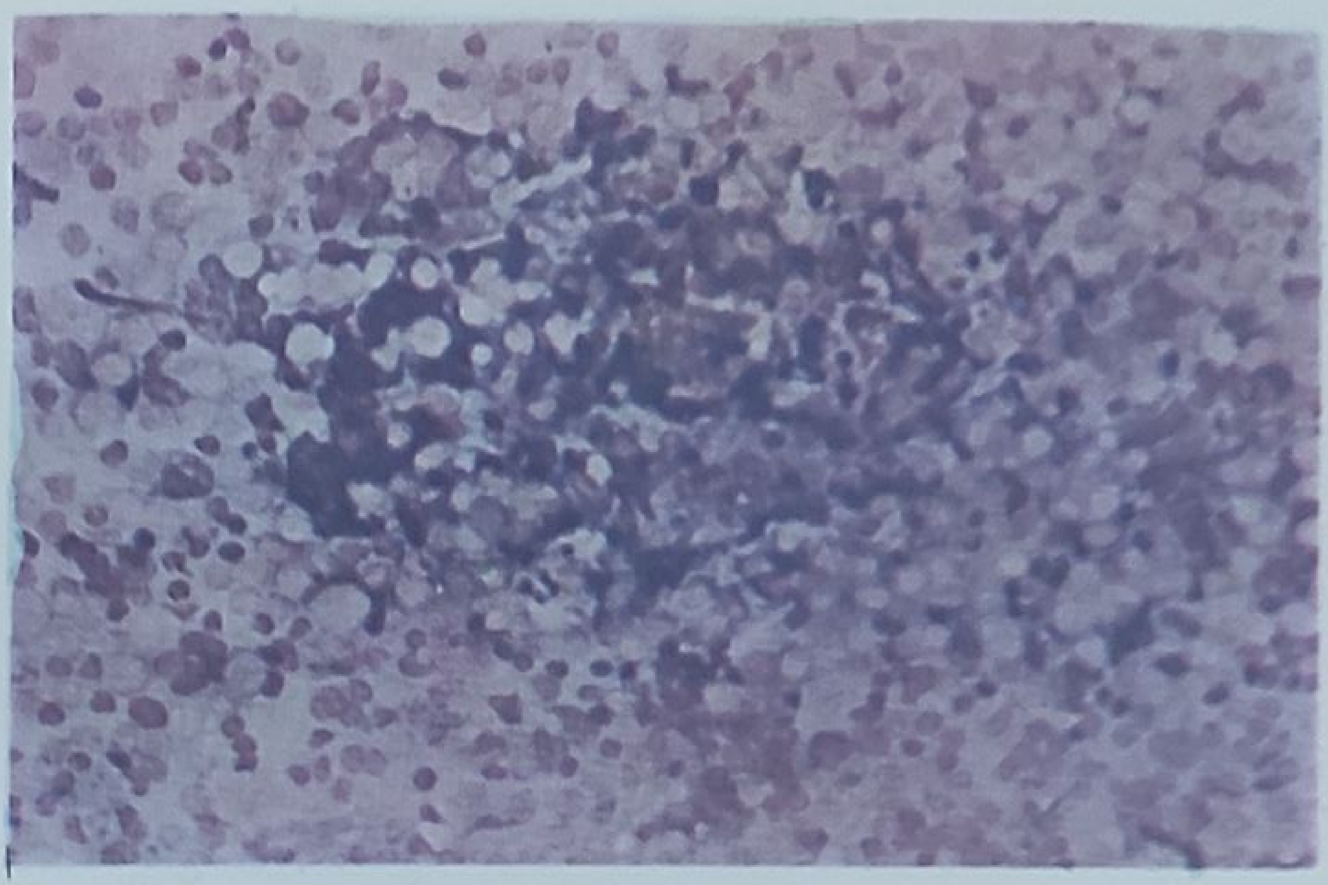
PLANŞA XVII. Nicolas-Favre; celulă gigantă.



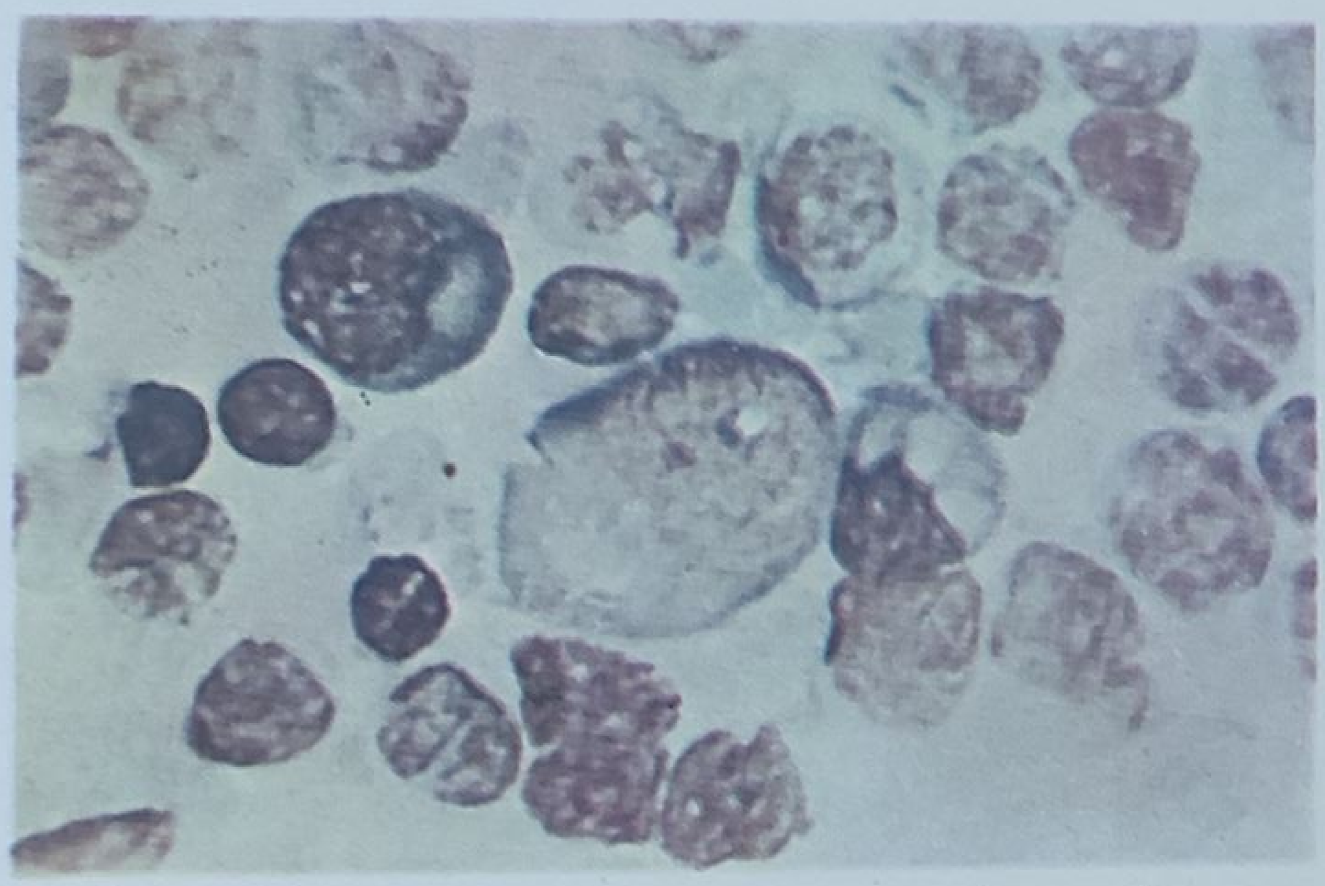
PLANŞA XVIII. Idem; noduli inflamatori, necroză.



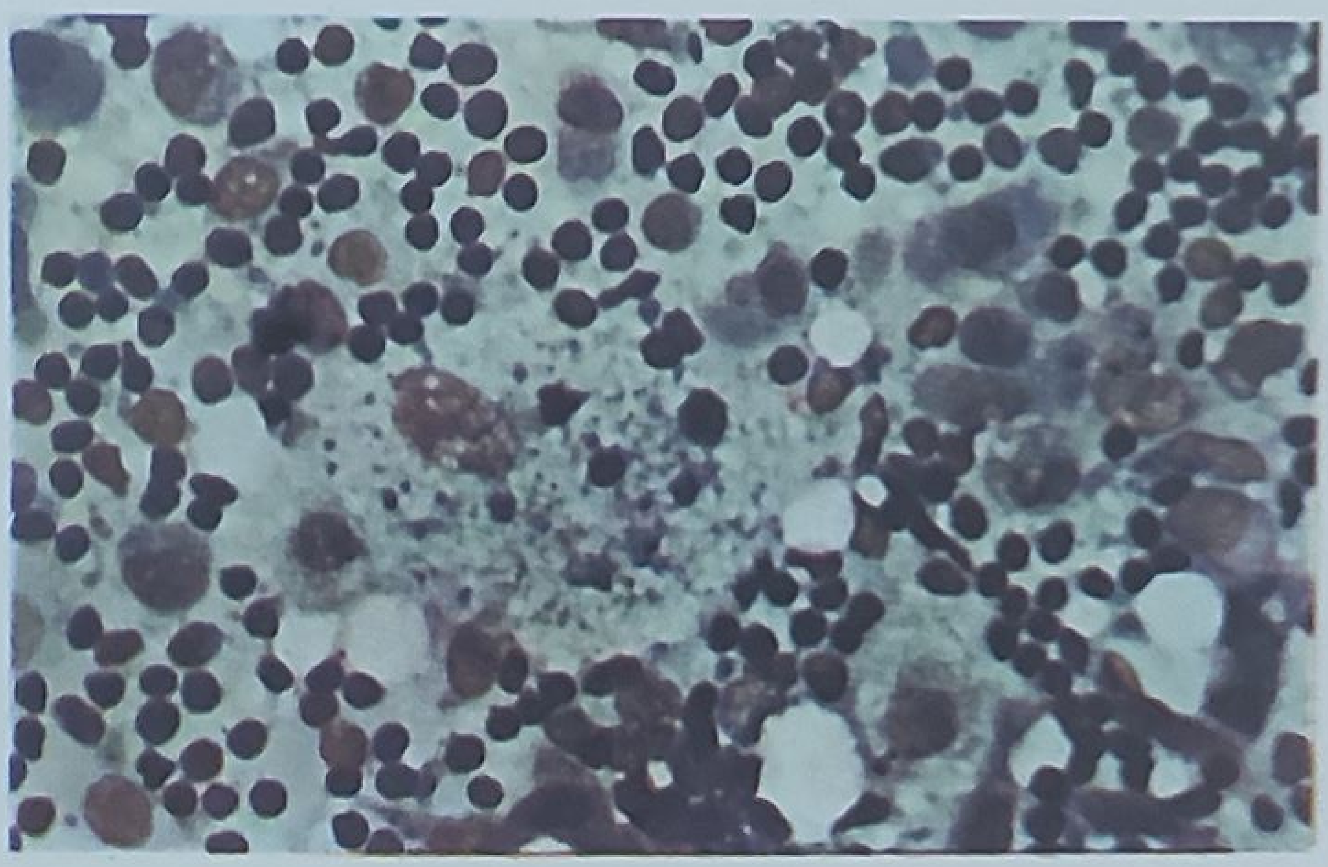
PLANŞA XIX. Toxoplasmoză; macrofag şi numeroşi limfoblaşti.



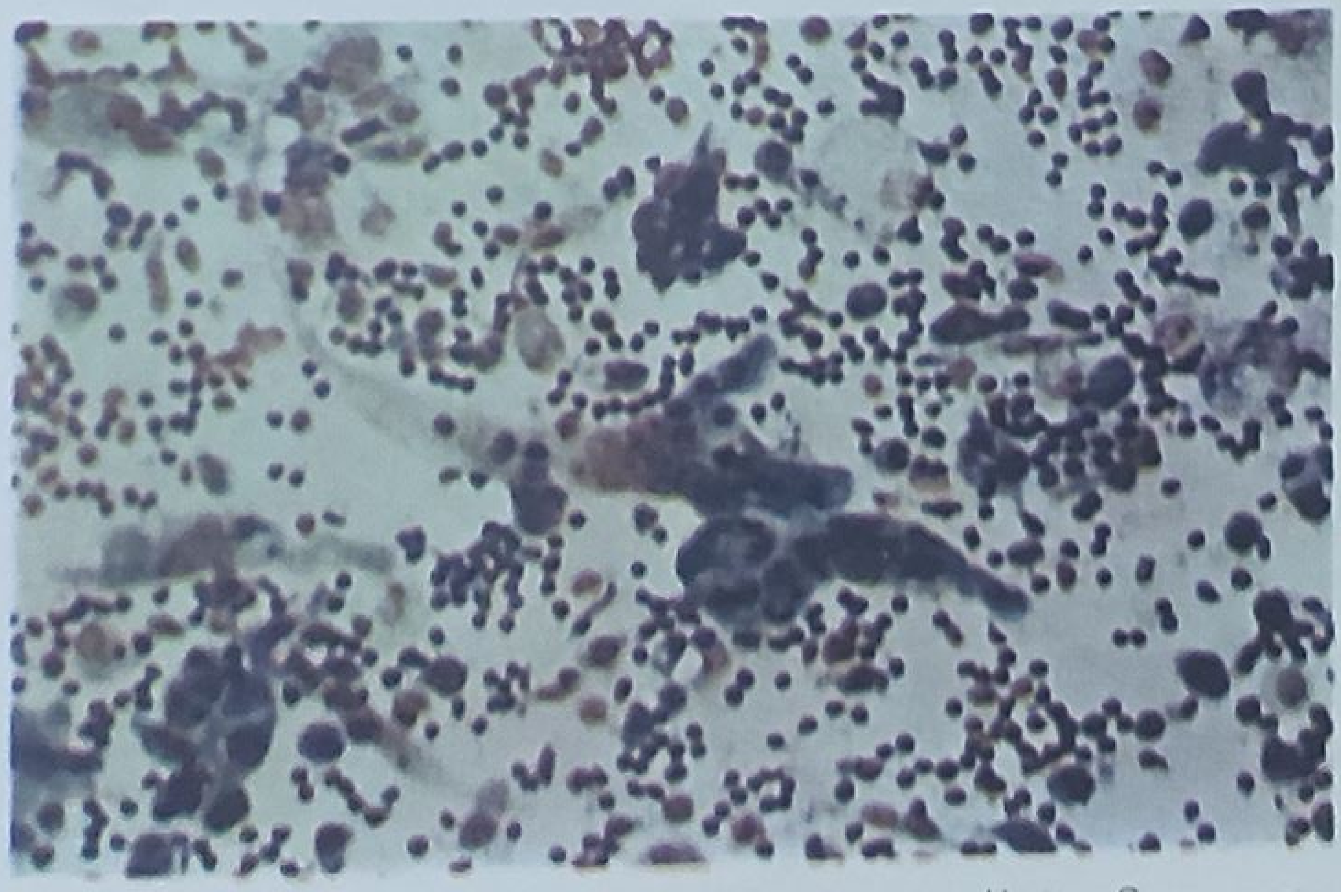
PLANŞA XX. Idem; aglomerări celulare cu fenomene de necroză.



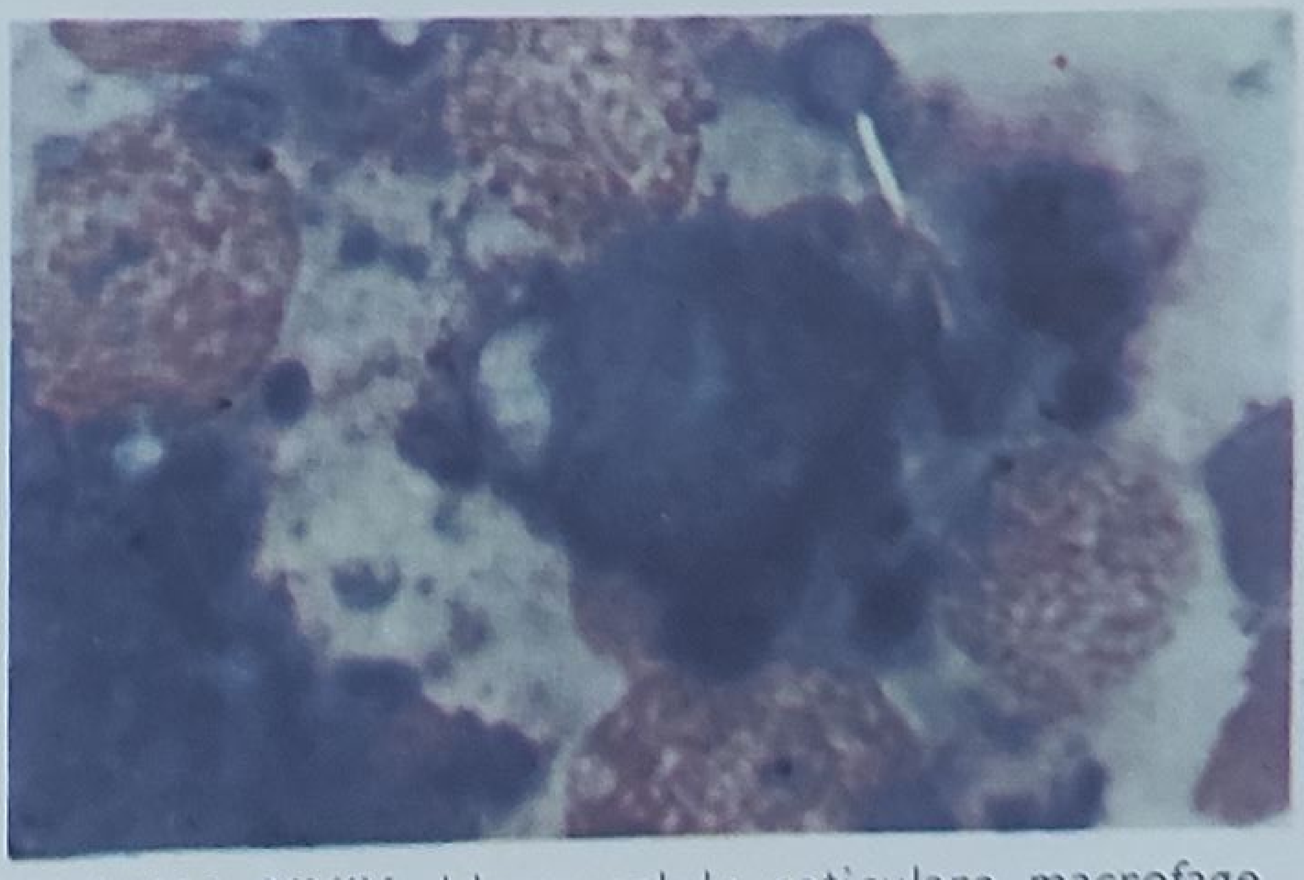
PLANŞA XXI. Lupus eritematos; plasmocite cu incluziuni.



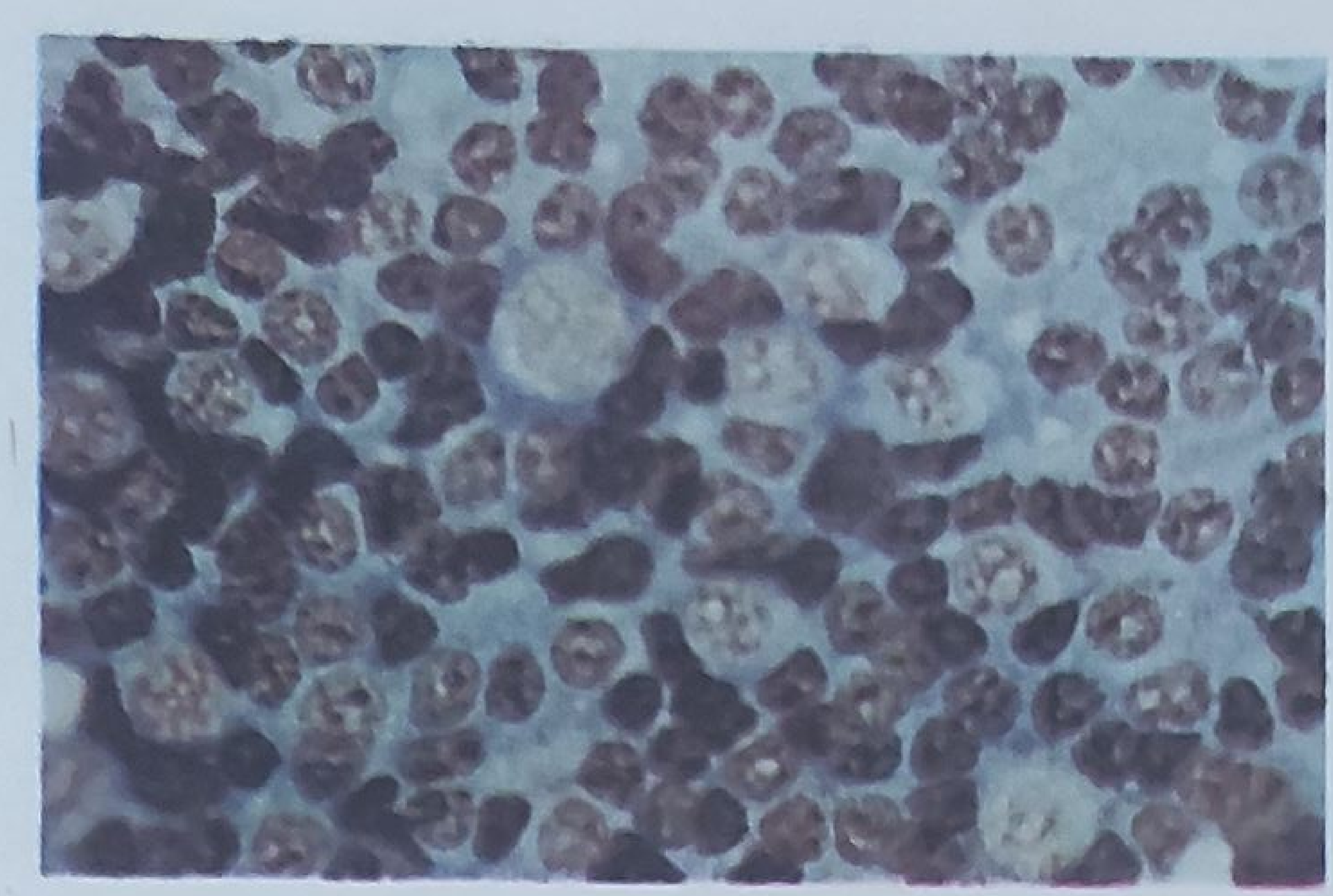
PLANŞA XXII. Niemann Pick; numeroase celule reticulare şi macrofage.



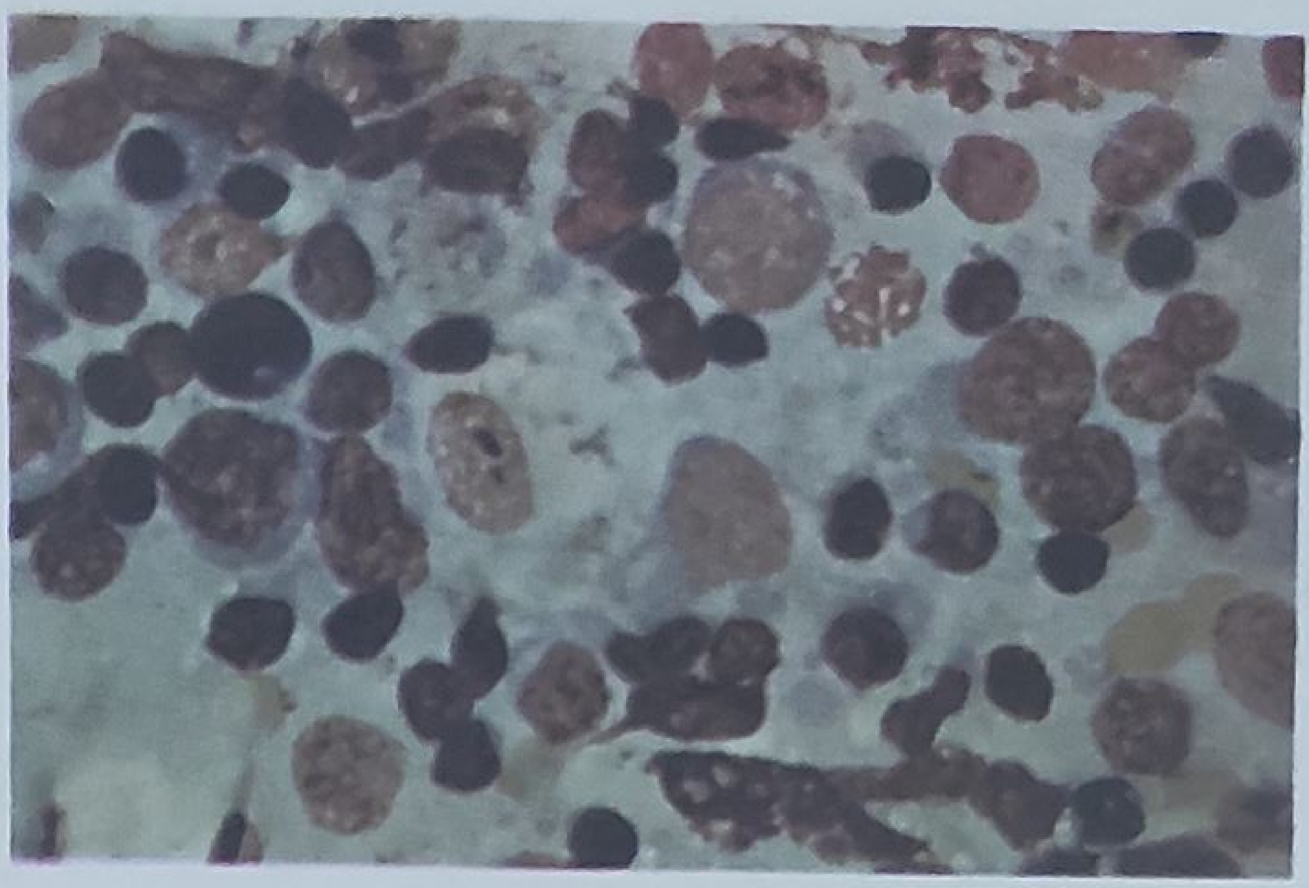
PLANŞA XXIII. Idem; accentuat polimorfism celular.



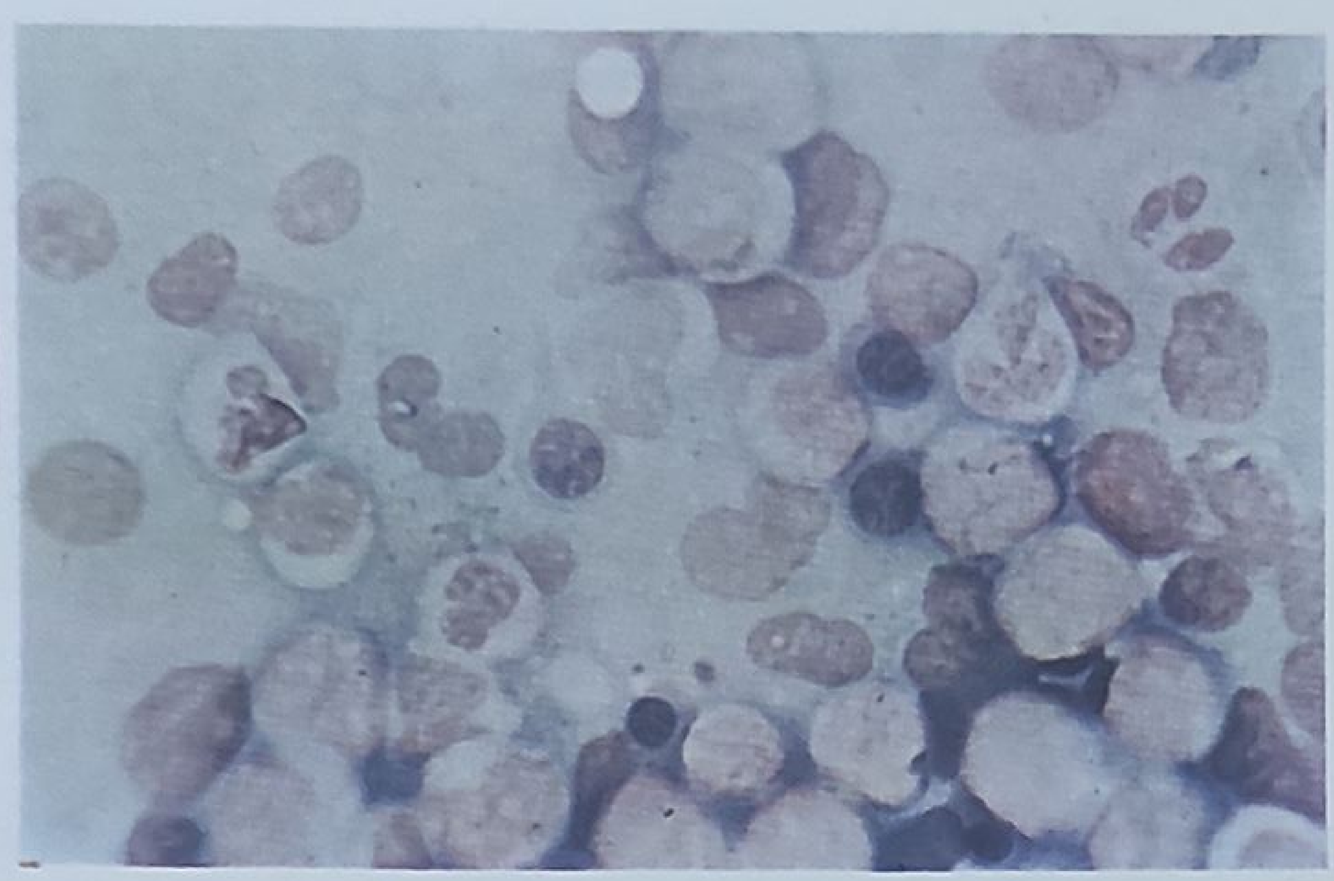
PLANŞA XXIV. Idem; celule reticulare macrofage cu incluziuni colorate în albastru viu (substanţă ceroidă).



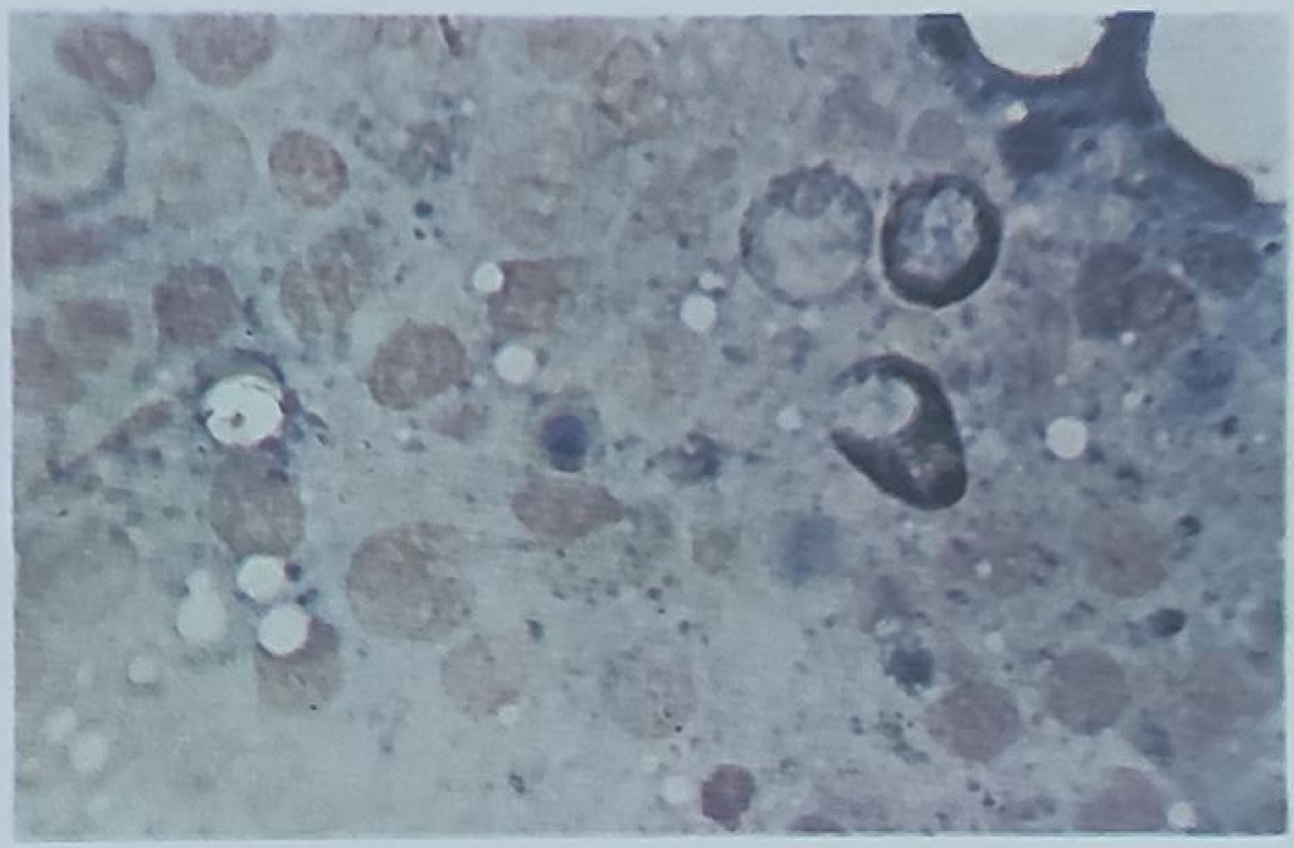
PLANȘA XXV. Leucemie limfatică cronică, celule grunjoase (grumelées).



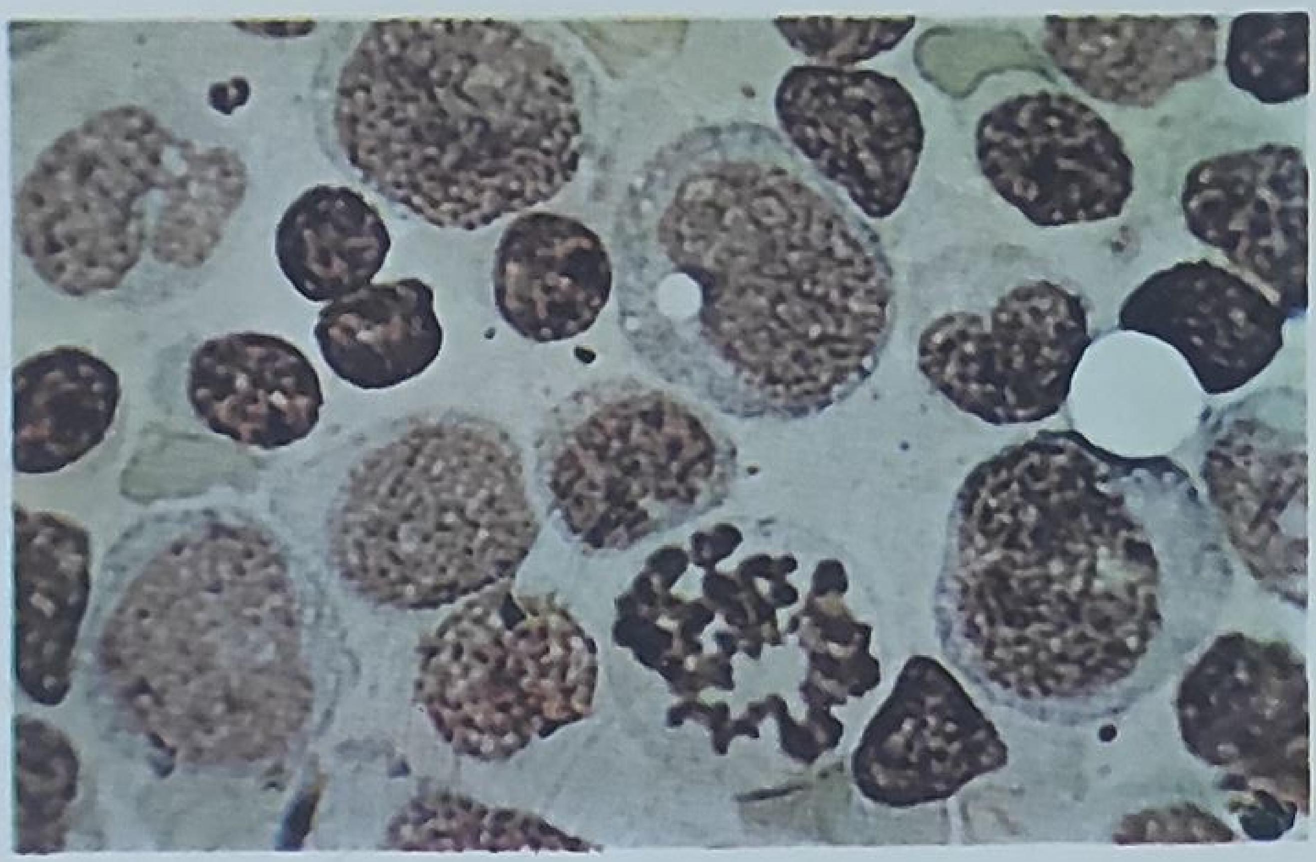
PLANȘA XXVI. Idem; reacție inflamatorie în ganglion (abces dentar).



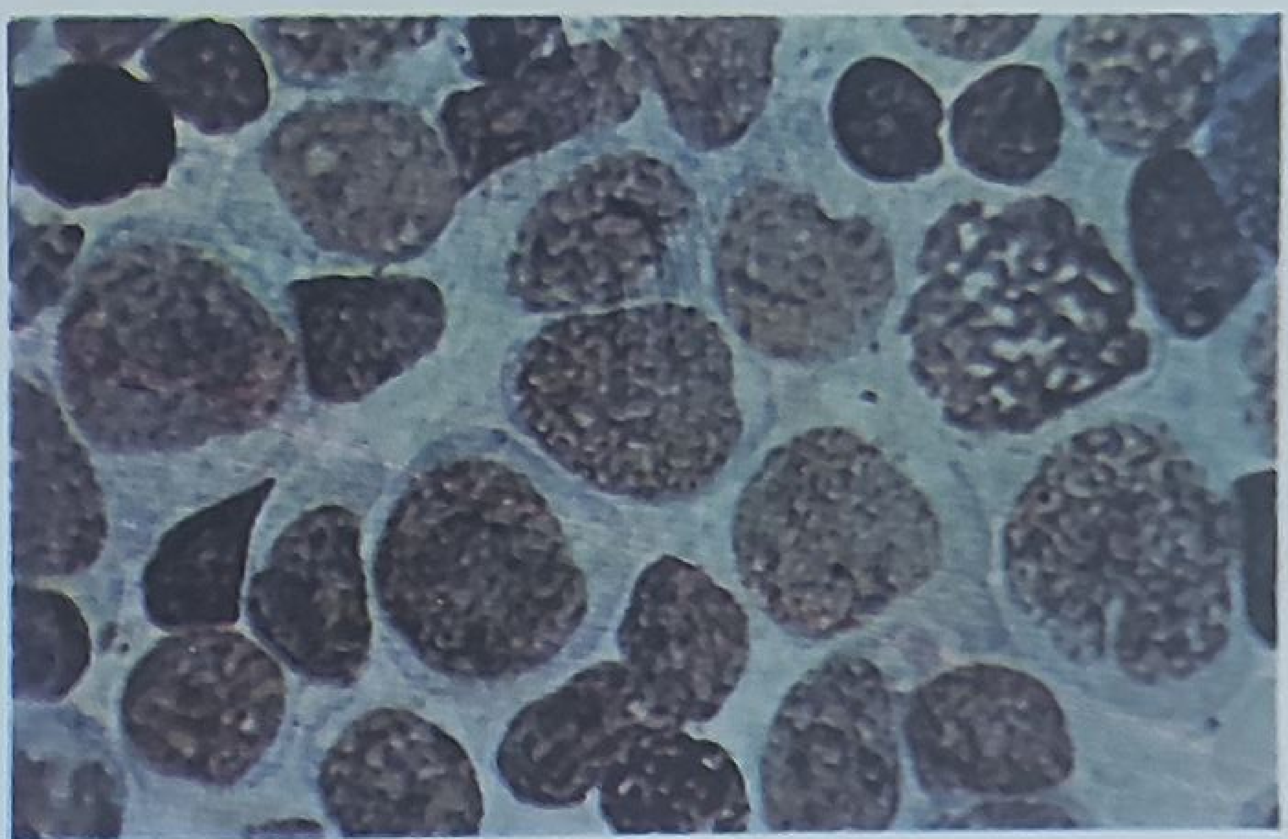
PLANȘA XXVII. Leucemie granulocitară cronică; metaplazie mieloidă în ganglion (col. May-Grünwald-Giemsa).



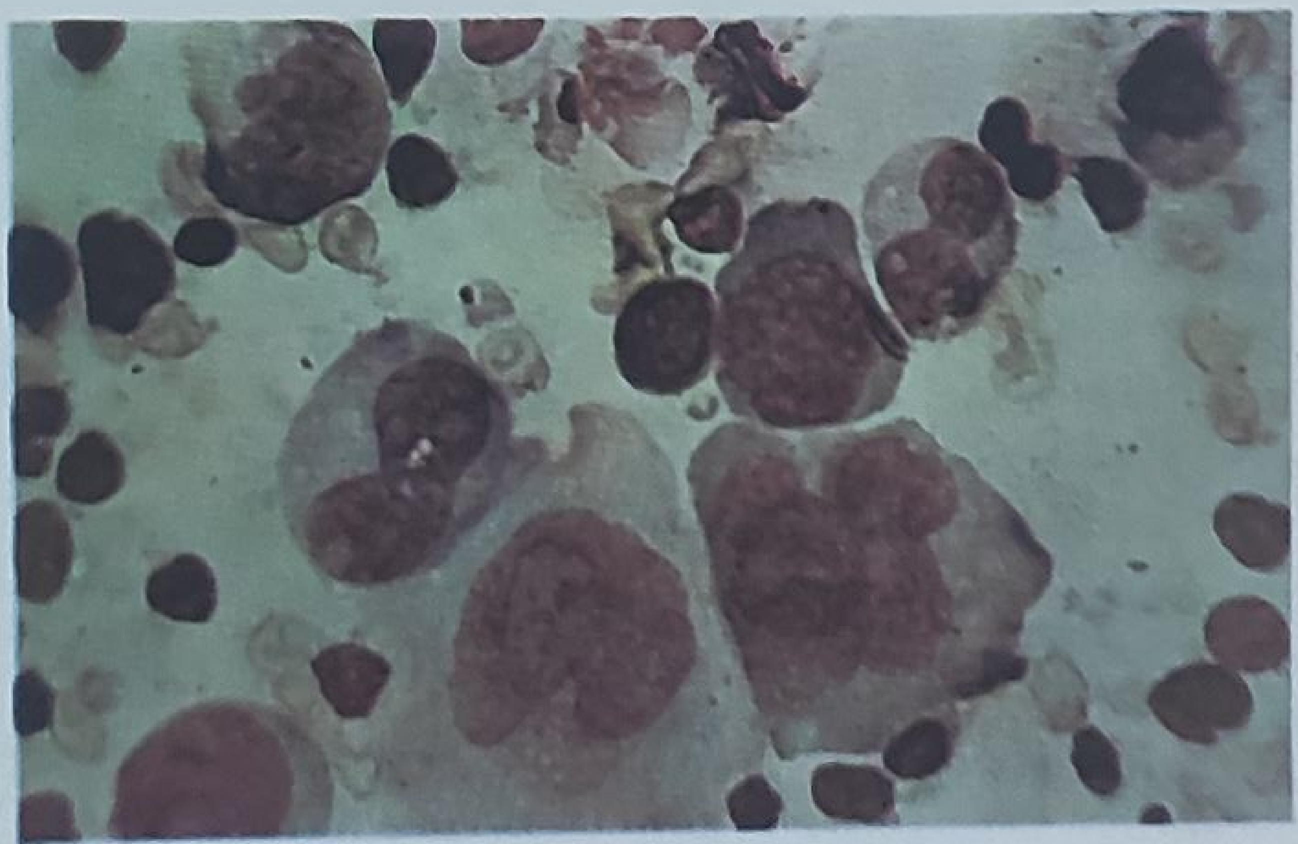
PLANȘA XXVIII. Idem; (col. peroxidaze).



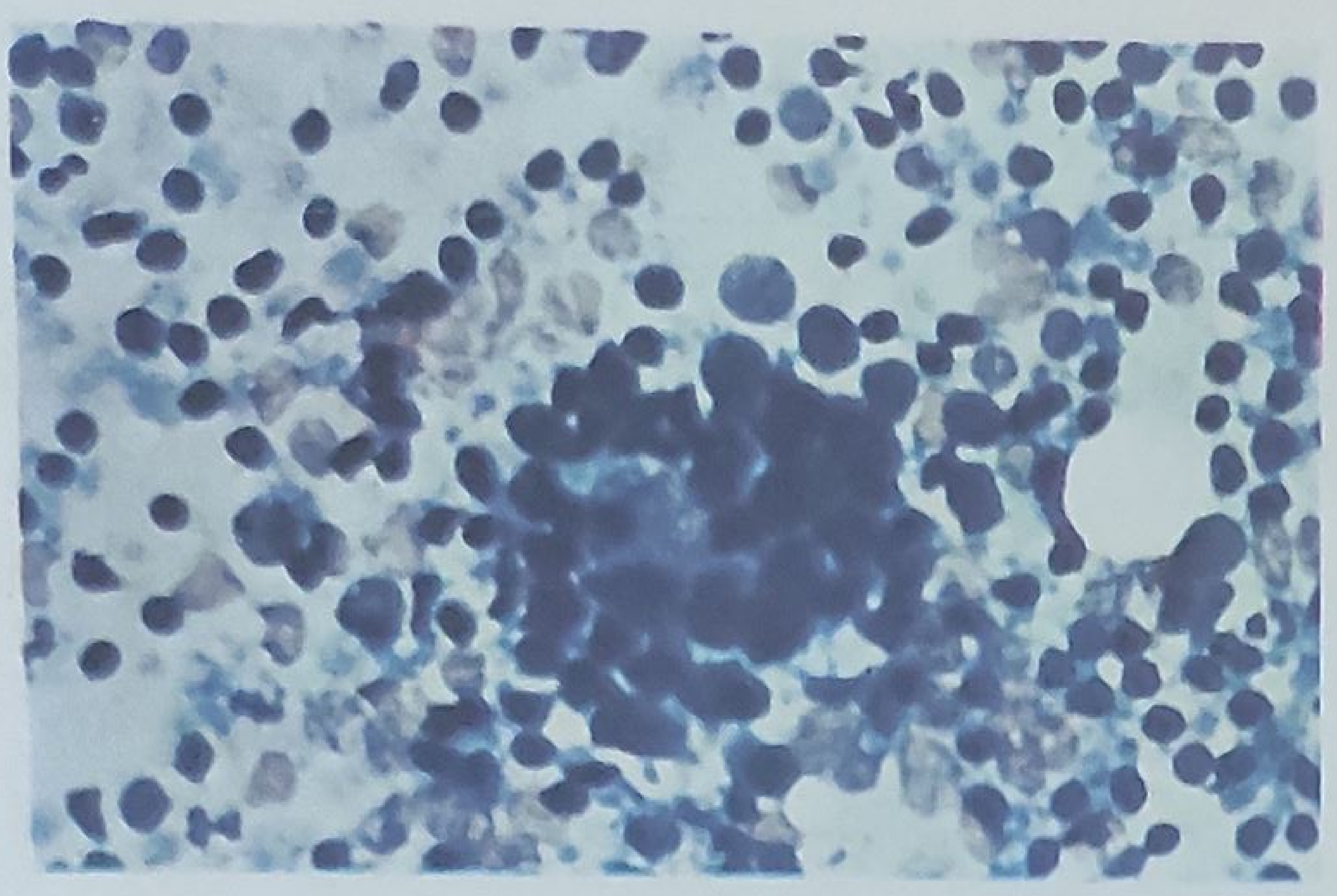
PLANȘA XXIX. Leucemie acută-mielo-monocitară, monoblaști.



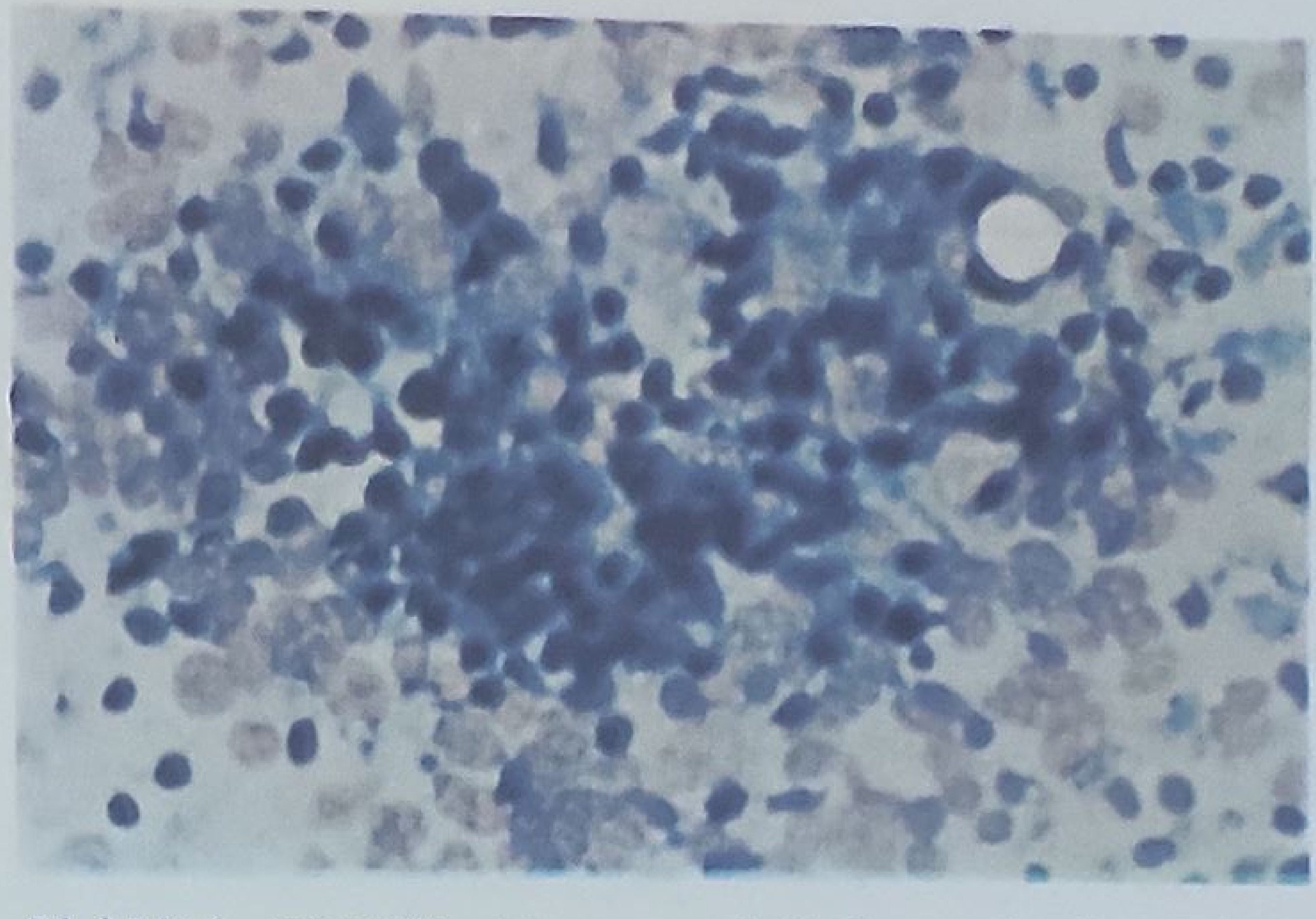
PLANȘA XXX. Idem.



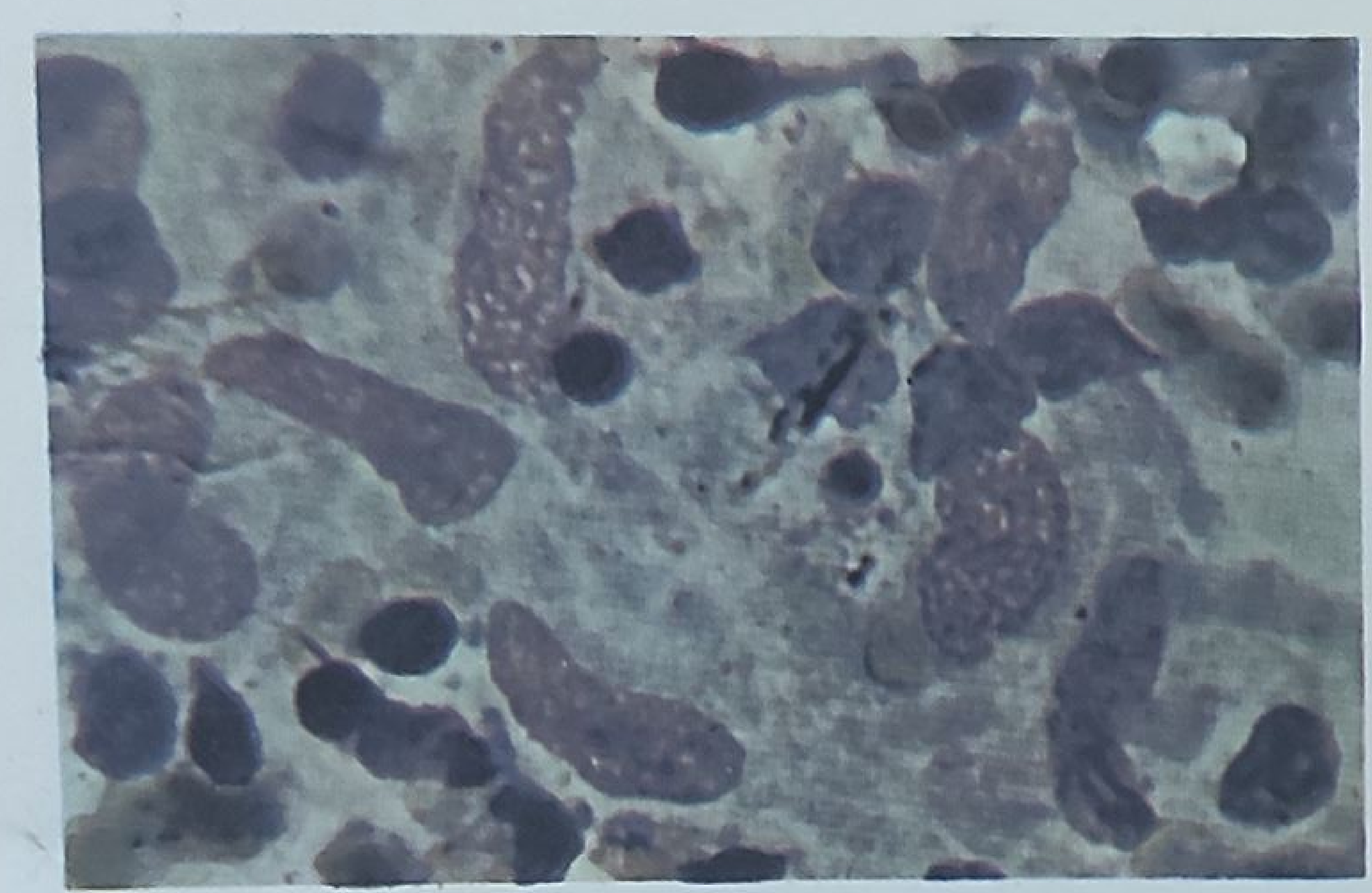
PLANȘA XXXI. Limfom malign histiocitar (histioblastic?).



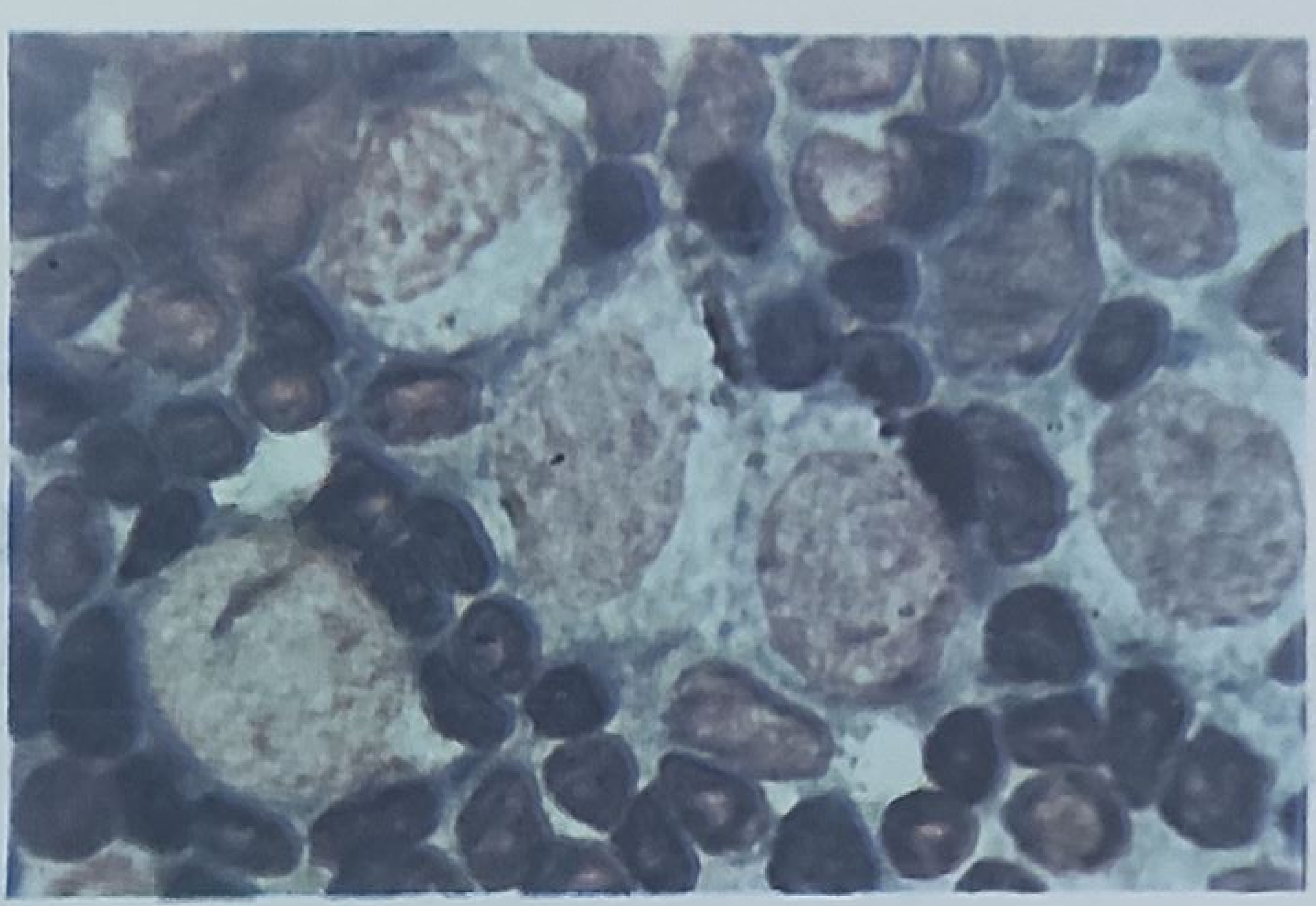
PLANȘA XXXII. Boala Hodgkin; coroană de limfocite în jurul unor celule reticulare; de jur împrejur celule reticulare.



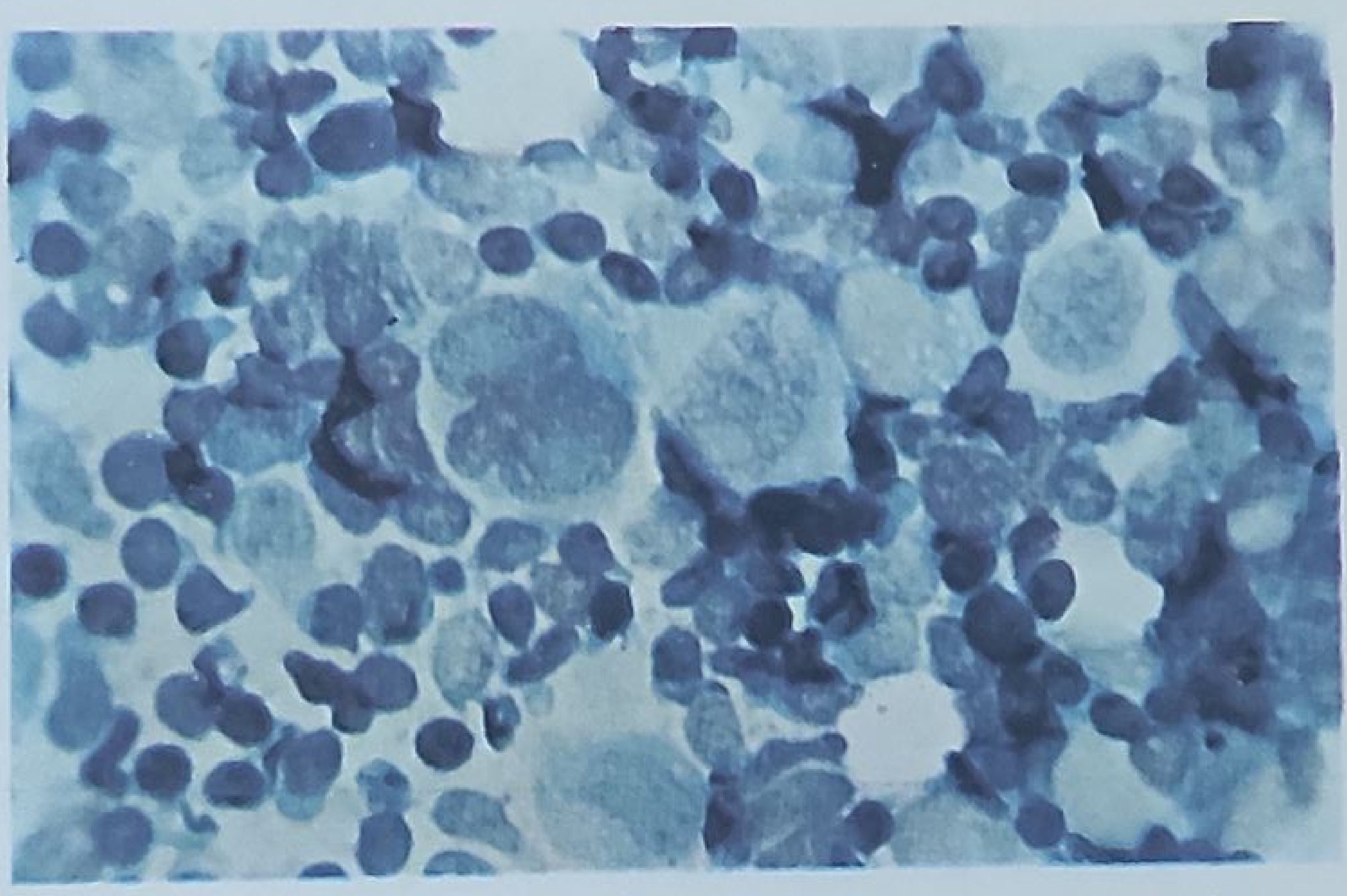
PLANȘA XXXIII. Idem; noduli formați din aglomerări de limfocite și celule reticulare.



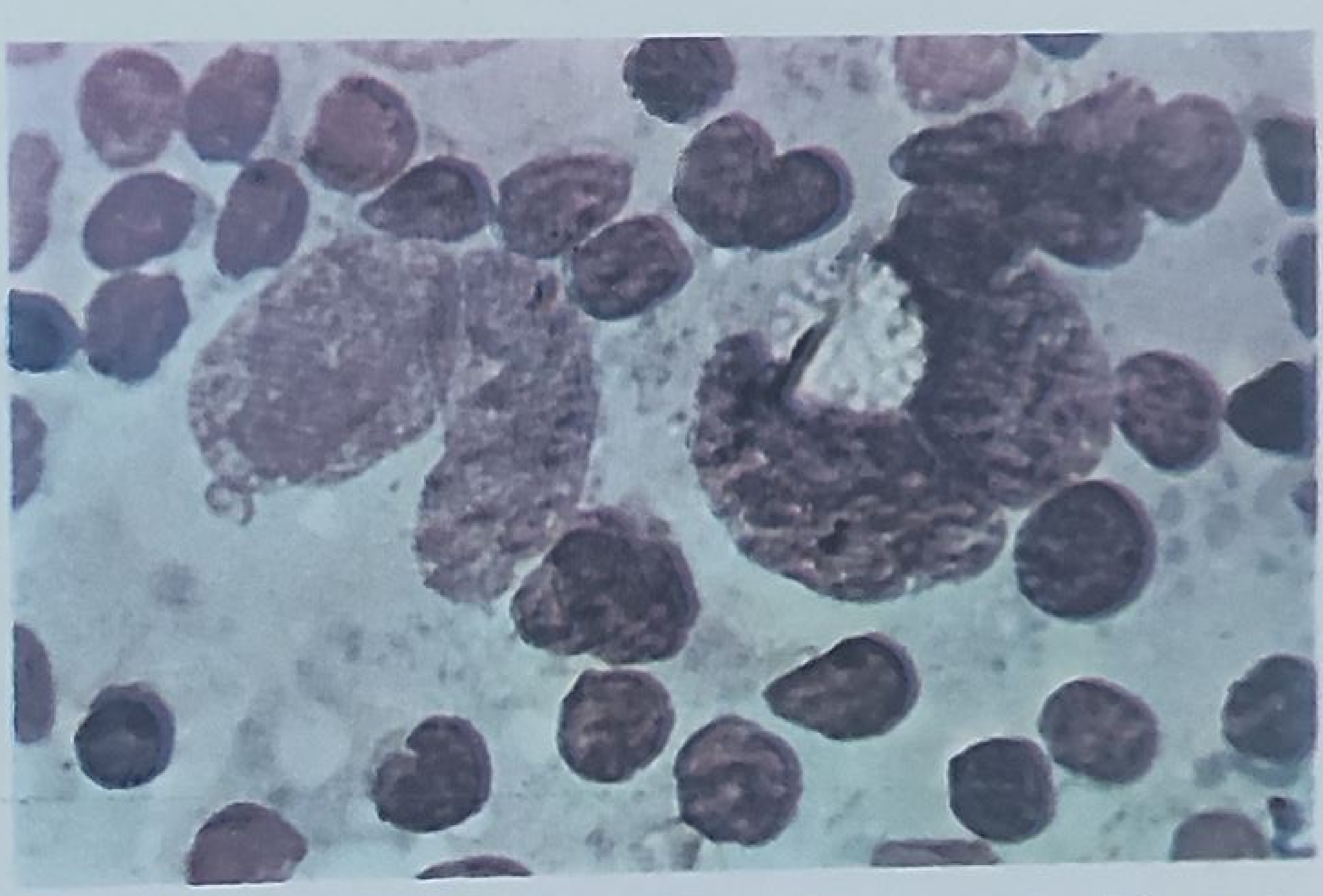
PLANȘA XXXIV. Idem; celule epiteloide.



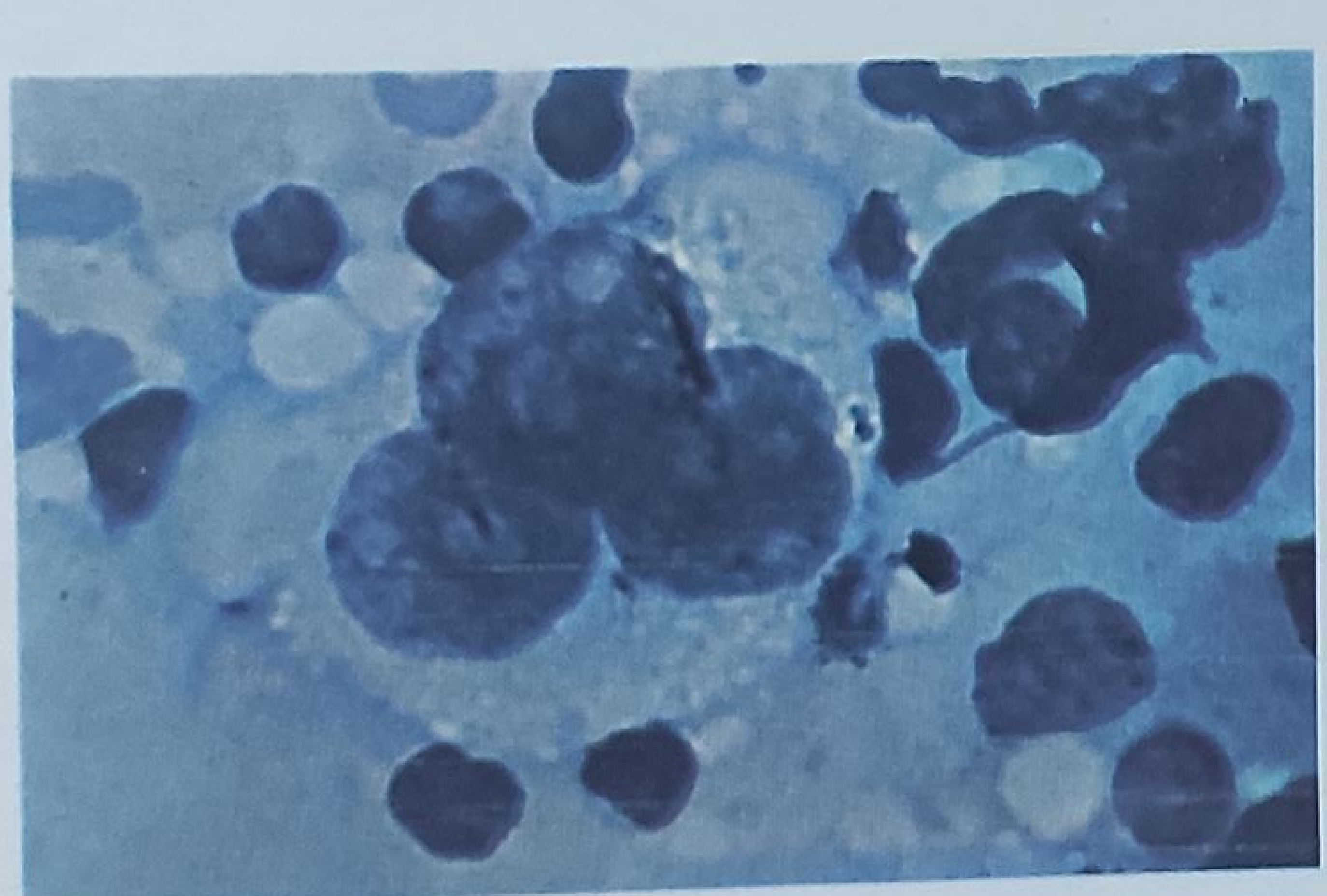
PLANȘA XXXV. Celule Sternberg derivate din celulele reticulare.



PLANȘA XXXVI. Celule reticulare presternberg mono și binucleate cu mulți nucleoli.



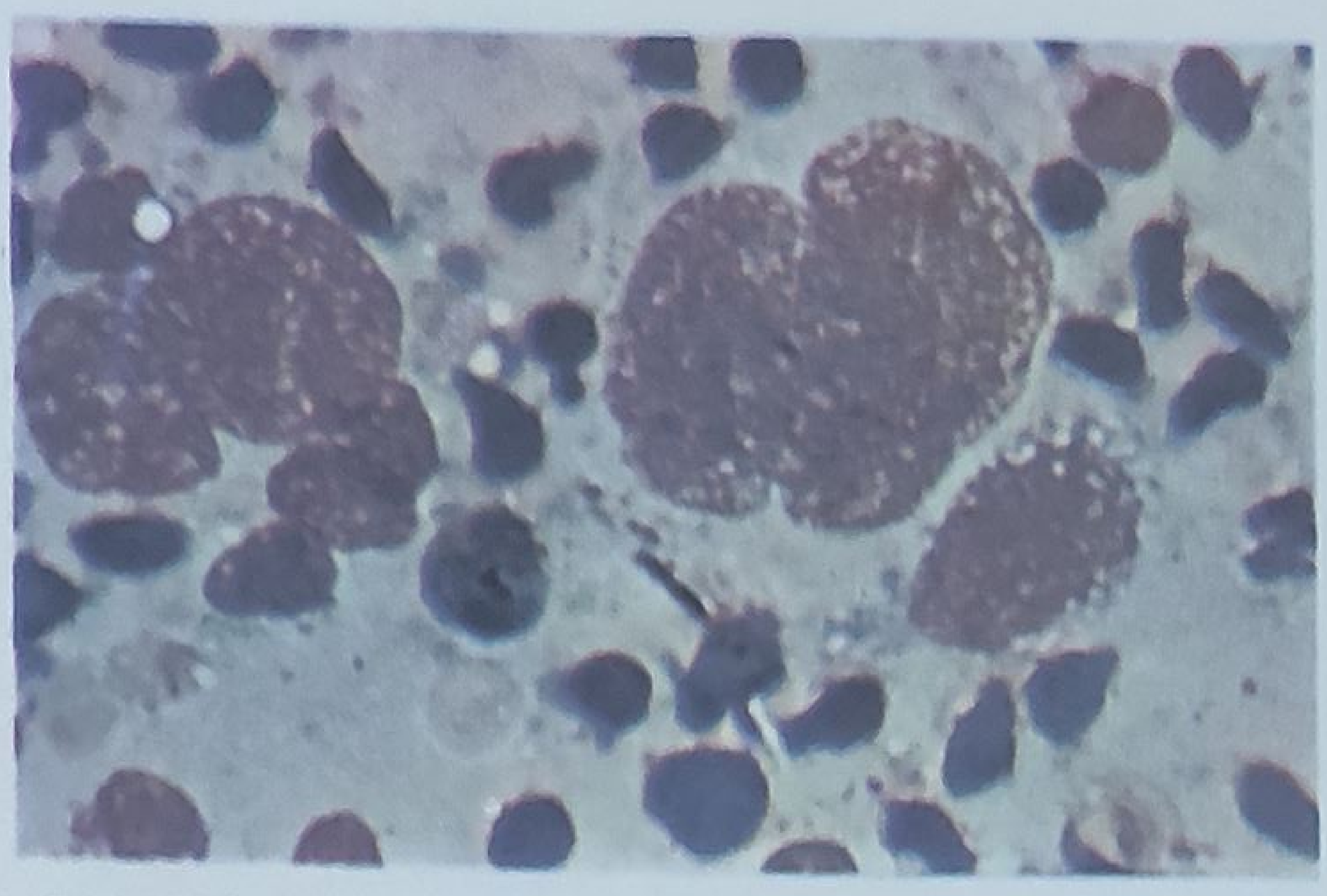
PLANȘA XXXVII. Celule Sternberg cu nuclei mari ovalari deformați.



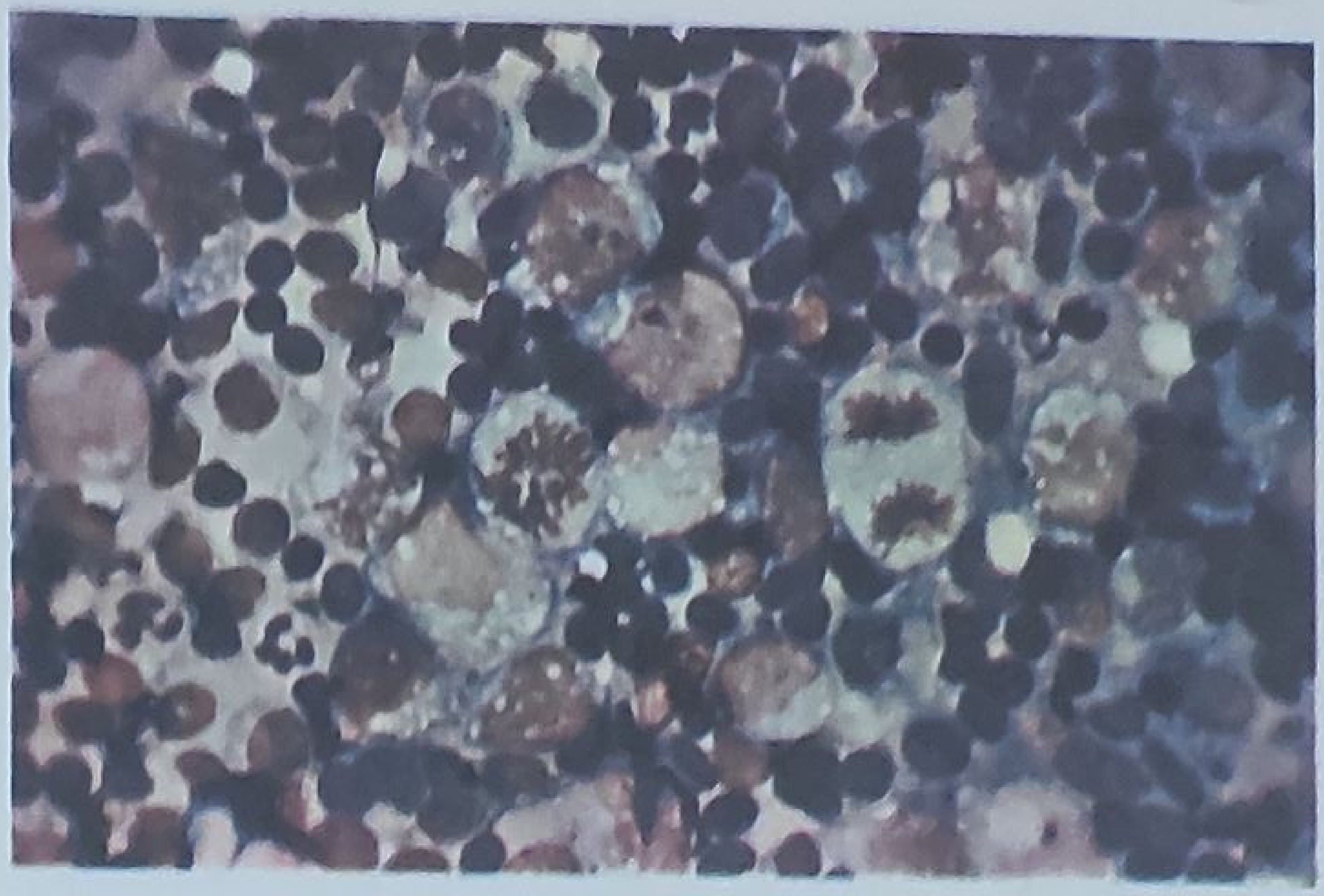
PLANȘA XXXVIII. Celulă Sternberg cu trei nuclei multinucleolați. Citoplasmă palidă, microvacuole.



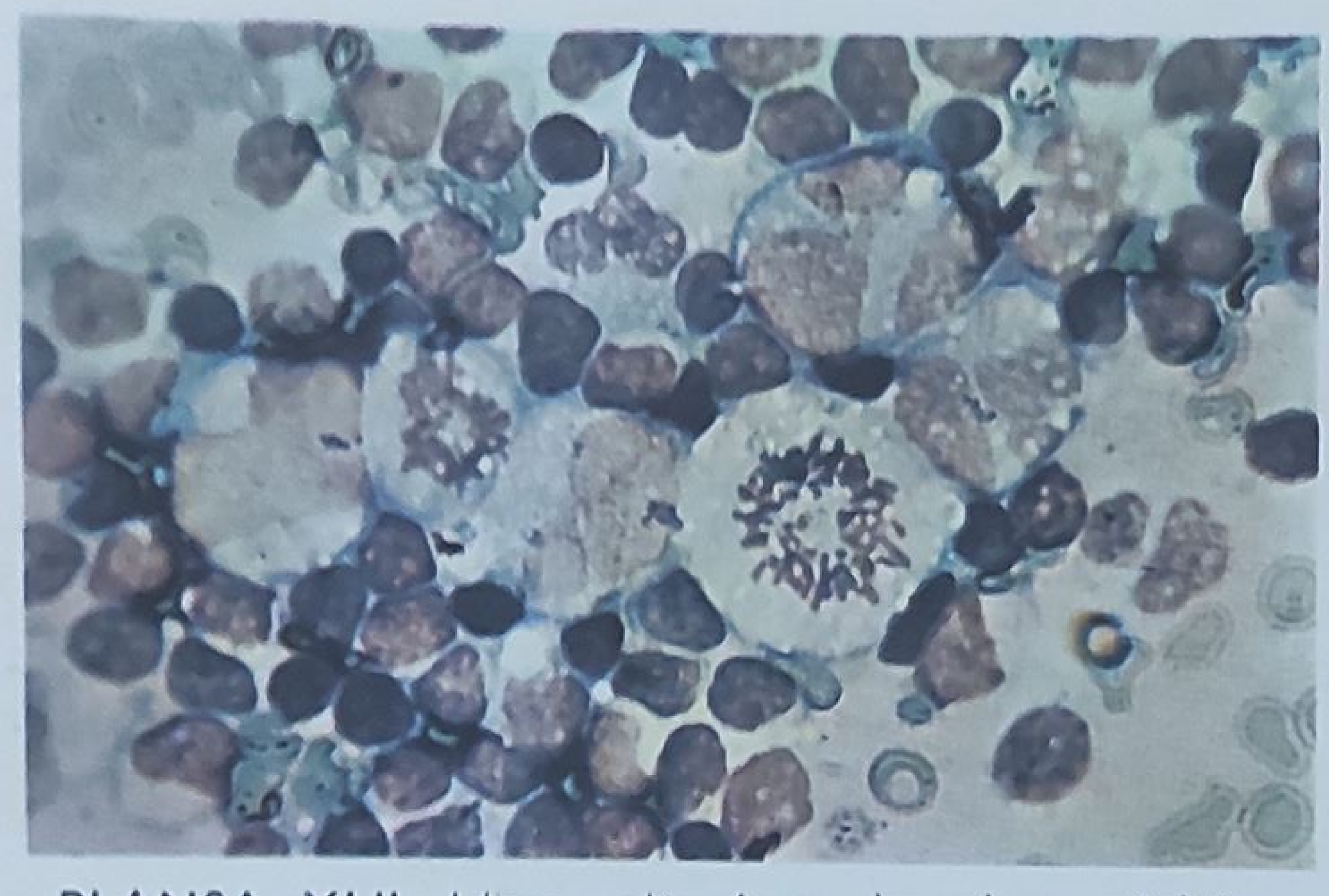
PLANȘA XXXIX. Celule Sternberg pe cale de îmbătrînire.



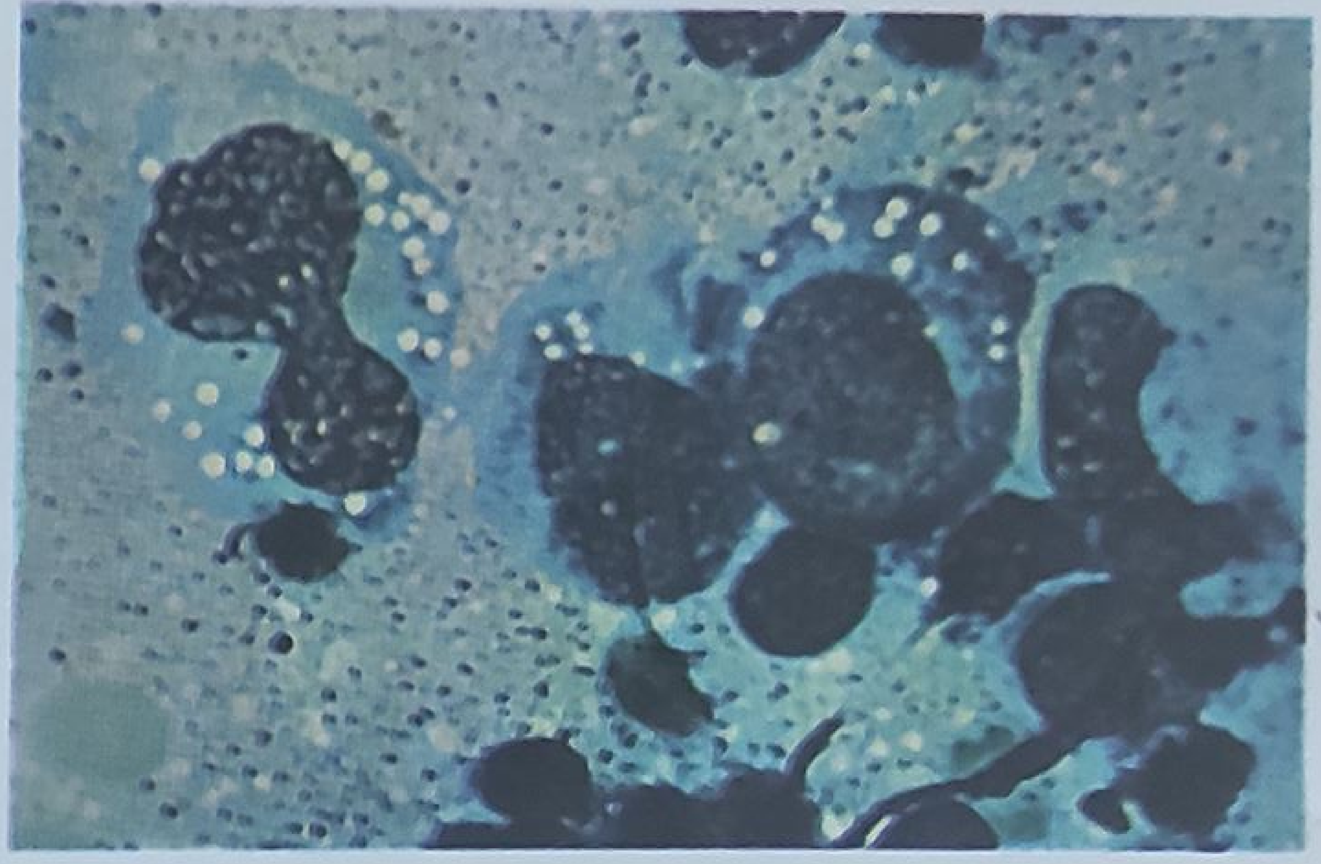
PLANȘA XL. Nuclei de celule Sternberg fără citoplasmă.



PLANȘA XLI. Proces de transformare a limfocitelor T, cu numeroase mitoze și celule mari bazofile în boala Hodgkin — forma cu predominanță limfocitară.



PLANȘA XLII. Idem; alt cîmp, imagine mărită — numeroase celule mari bazofile monocitoide, unele cu nuclei fragmentați.



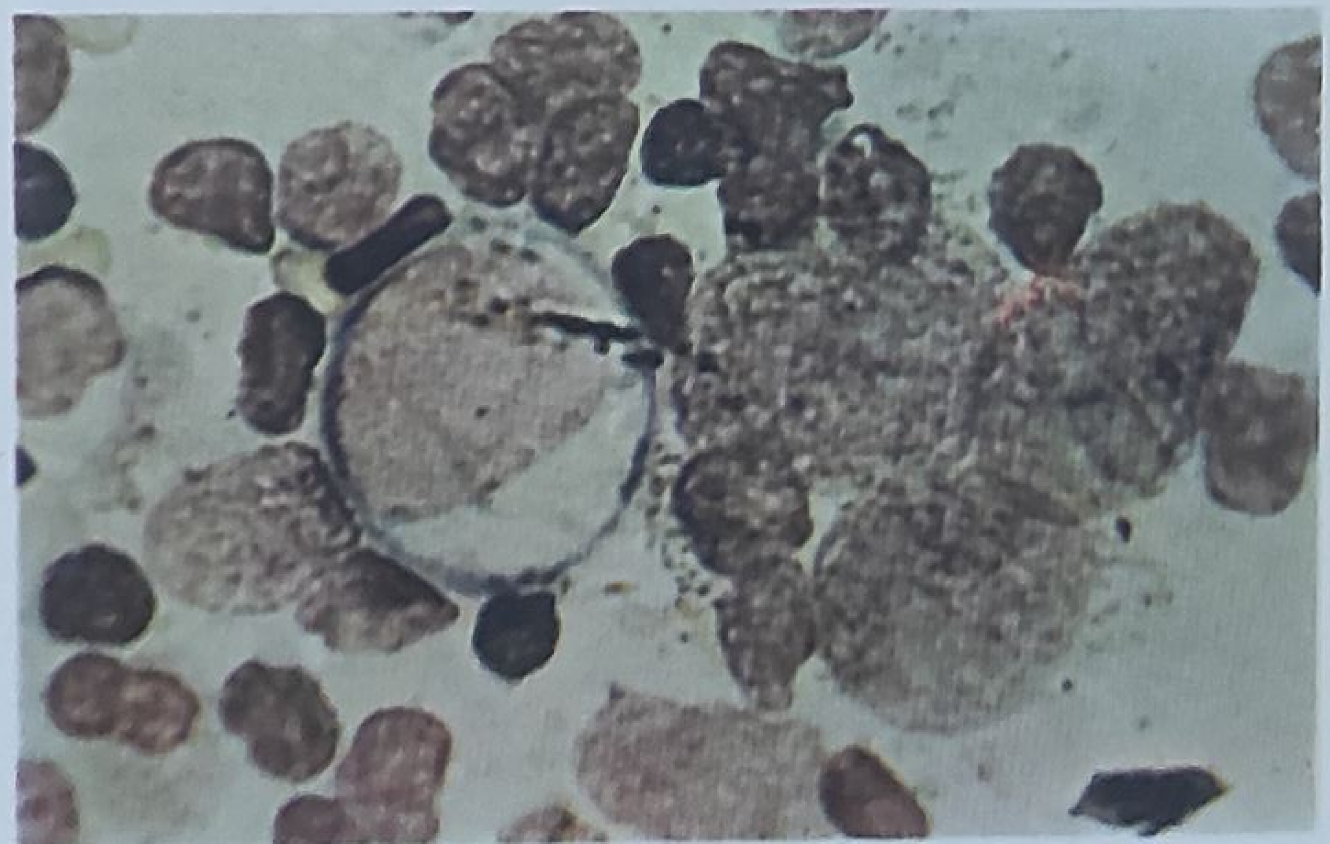
PLANȘA XLIII. Celule mari hiperbazofile.



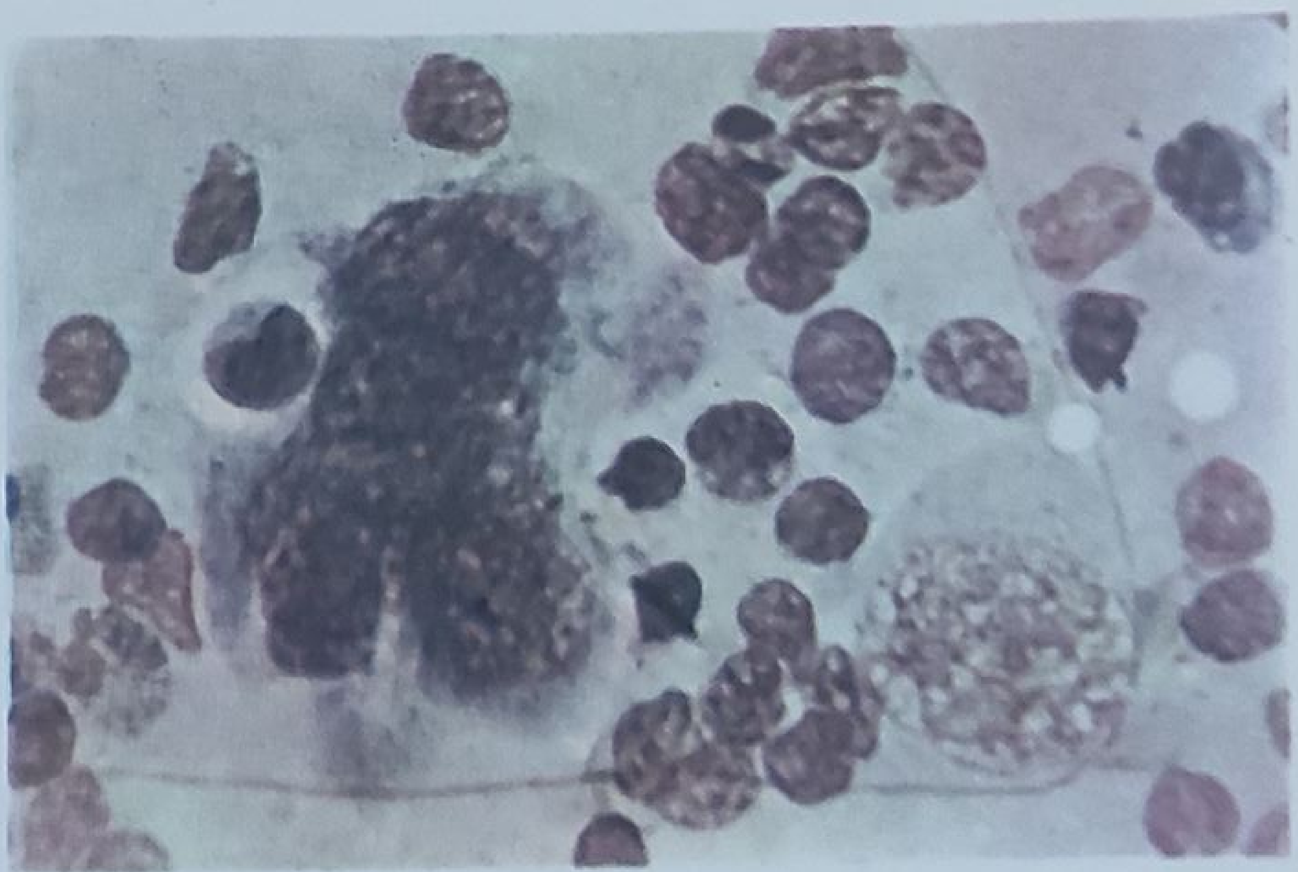
PLANȘA XLIV. Celulă mare cu citoplamă redusă, nucleul cu rețeaua de cromatină densă, omogenă, fără nucleoli; în jur limfocite mari.



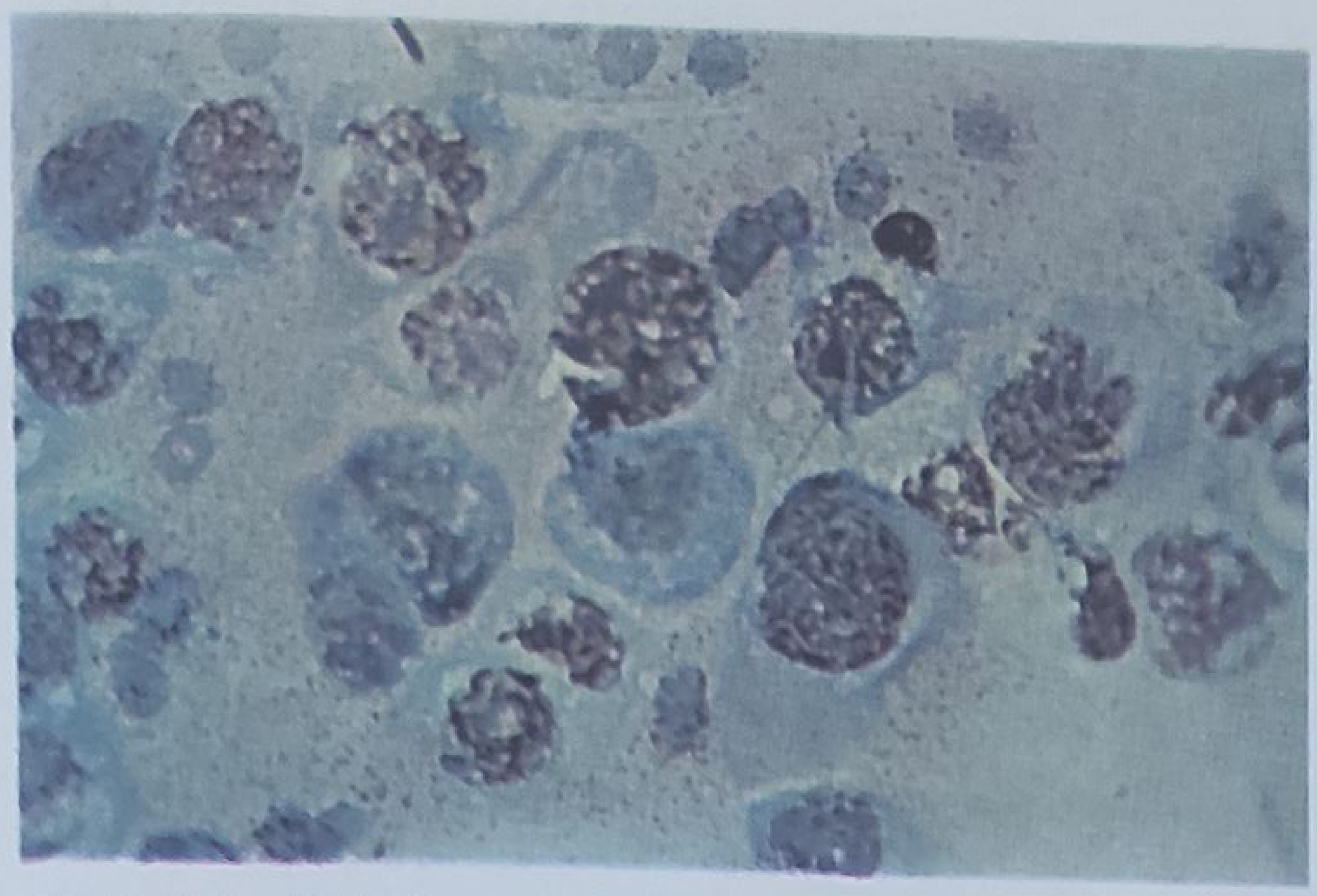
PLANȘA XLV. Celulă gigantă, cu trei nuclei mari cu aceeași structură mai densă a nucleului, în jur limfocite.



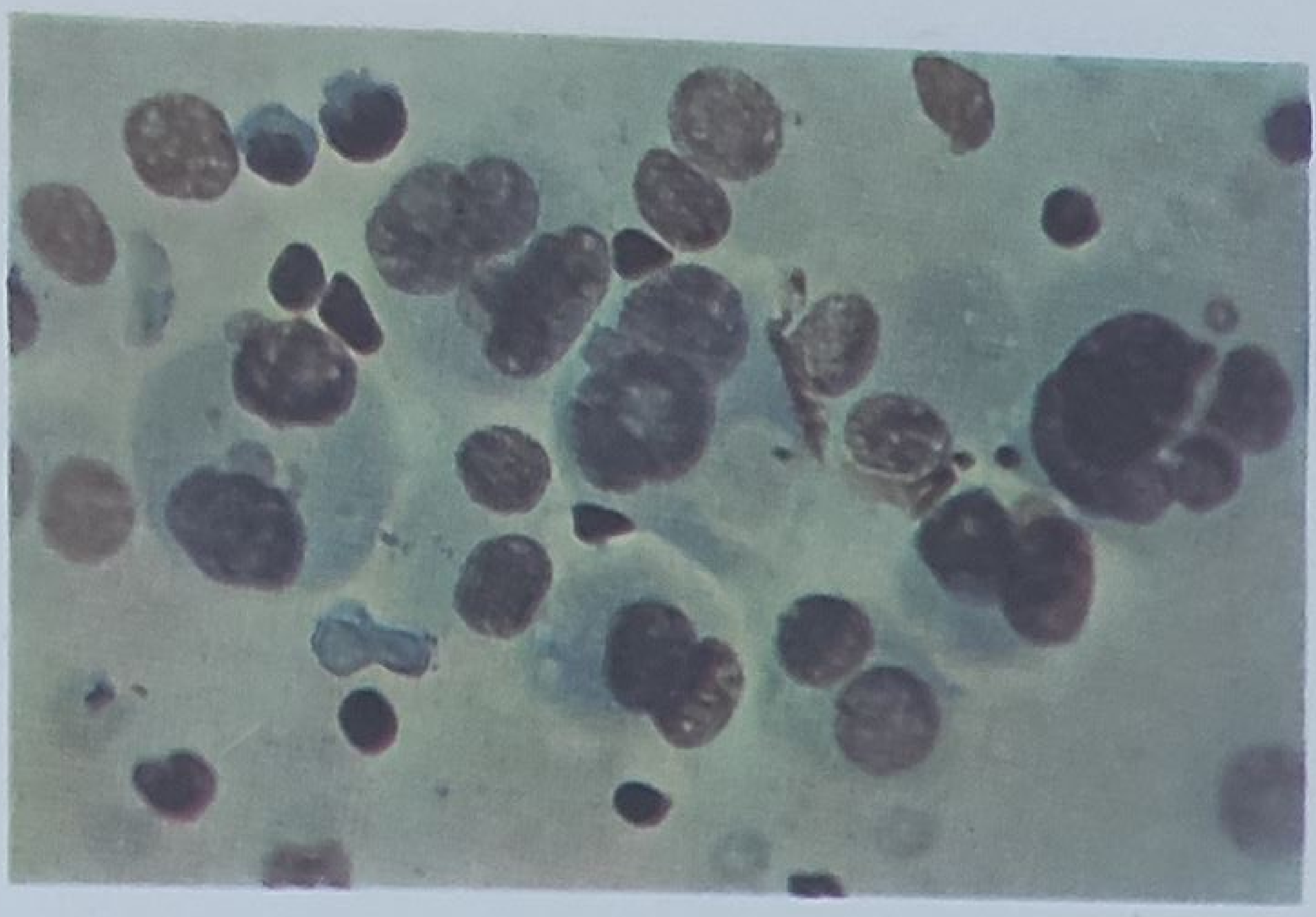
PLANȘA XLVI. În centru celula mare cu citoplasma bozofilă, alături nuclei liberi de celule Sternberg, limfocite.



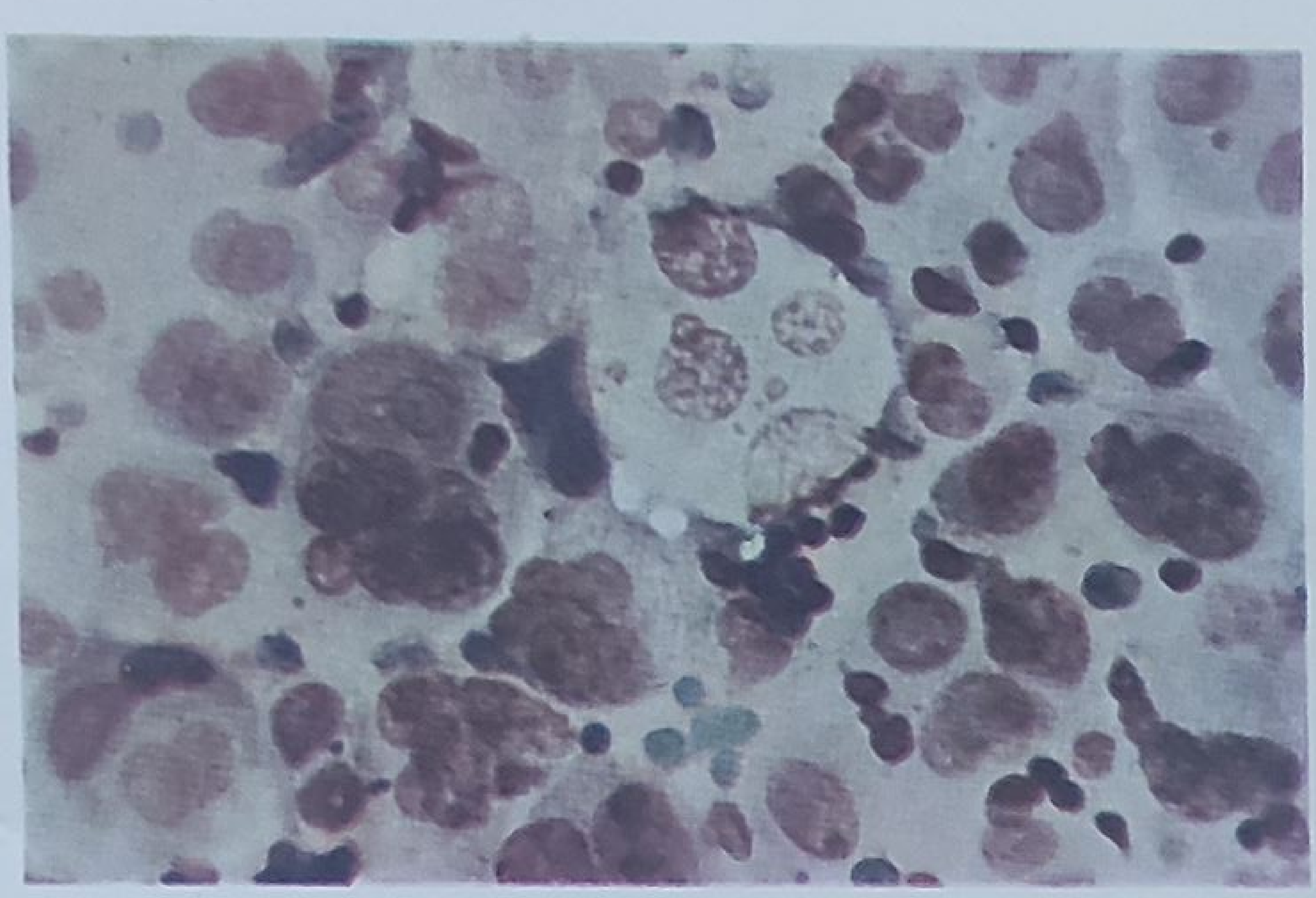
PLANȘA XLVII. Celulă mare bazofilă asemănătoare acelora din adenitele reactive; aglomerare de celule bazofile (sau celulă multinucleată); numeroase limfocite și granulocite eozinofile.



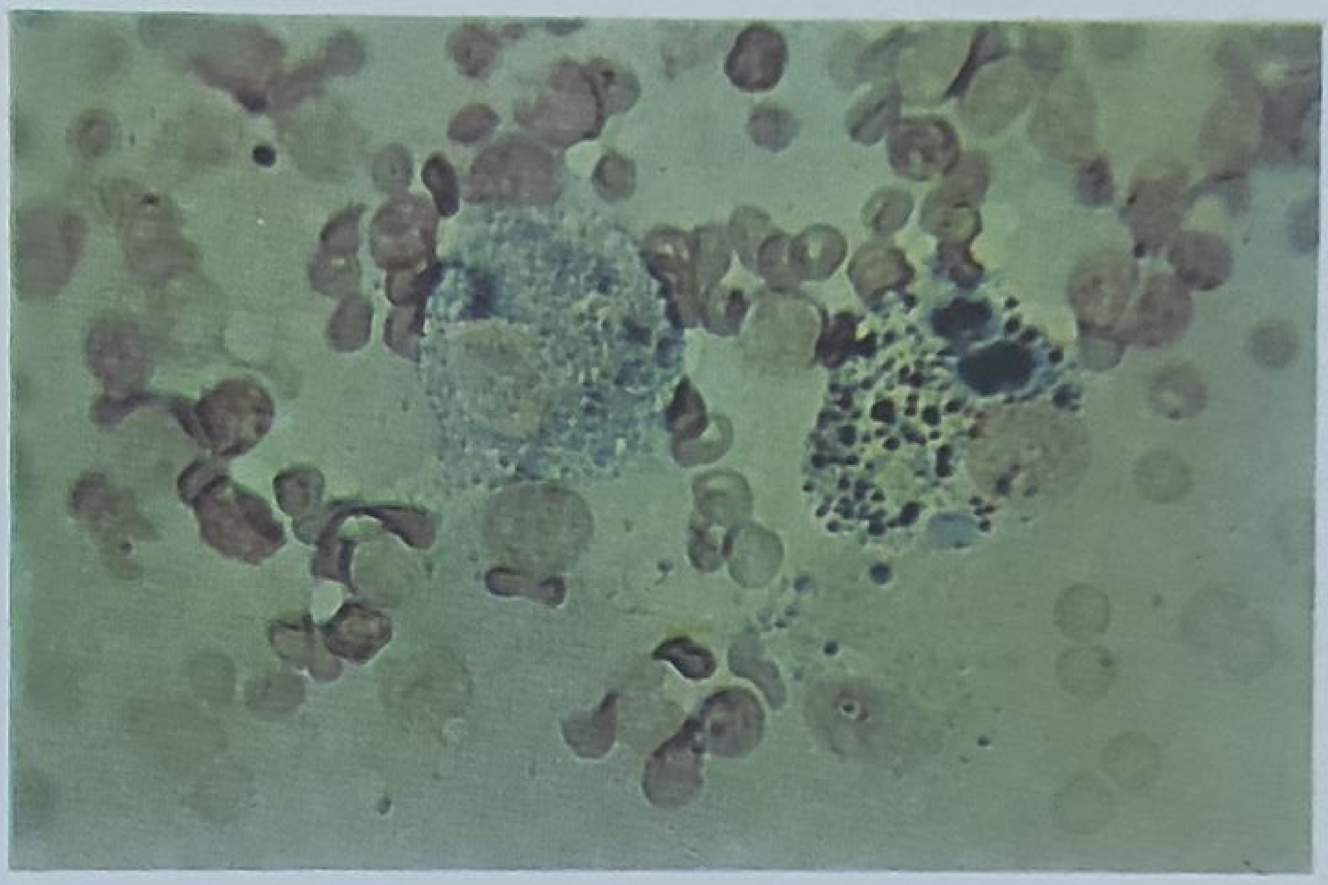
PLANȘA XLVIII. Cancer de prostată: metastază ganglionară.



PLANȘA XLIX. Cancer gastric: metastază ganglionară.



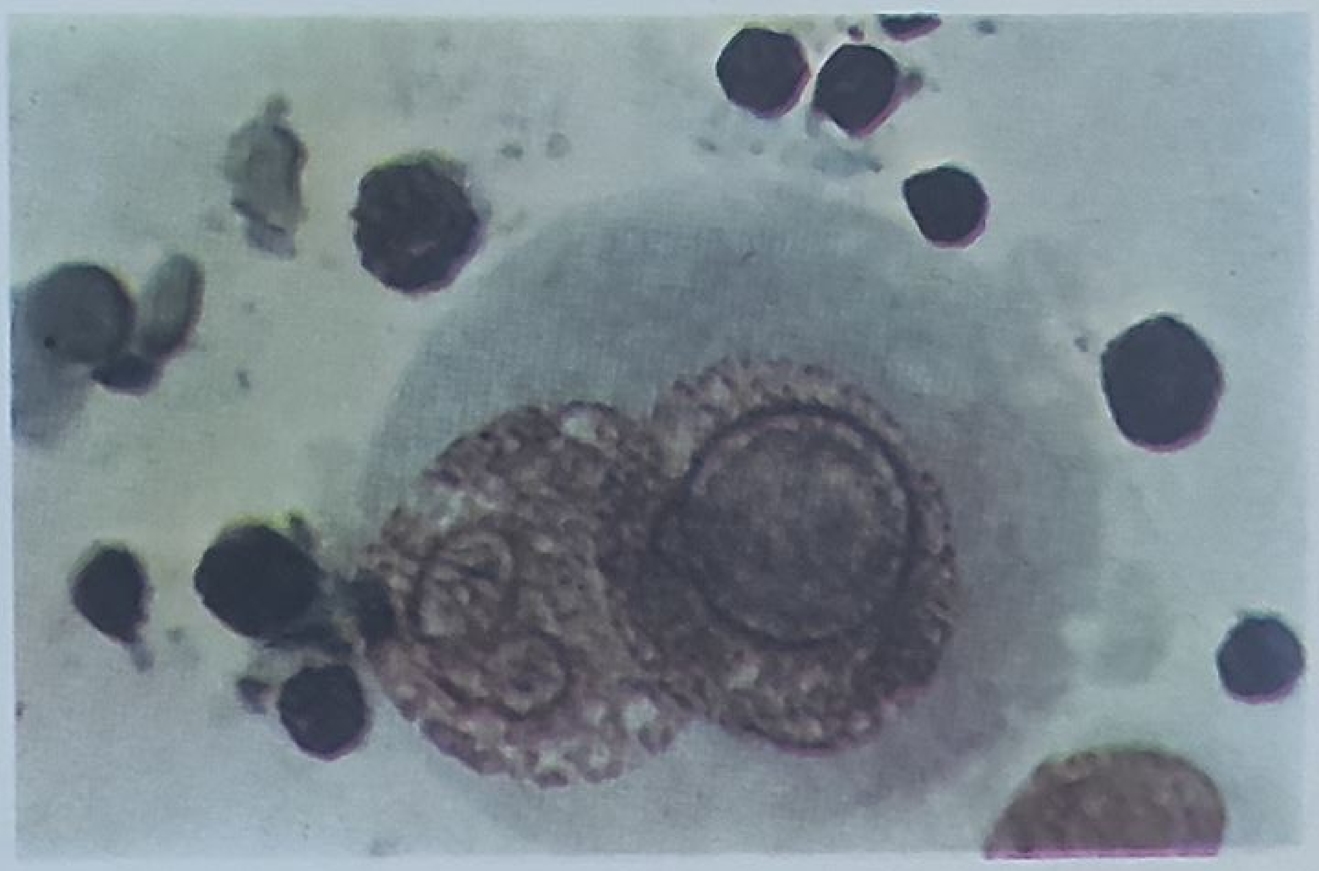
PLANȘA L. Melanom malign; privire de ansamblu, varietate mare de celule.



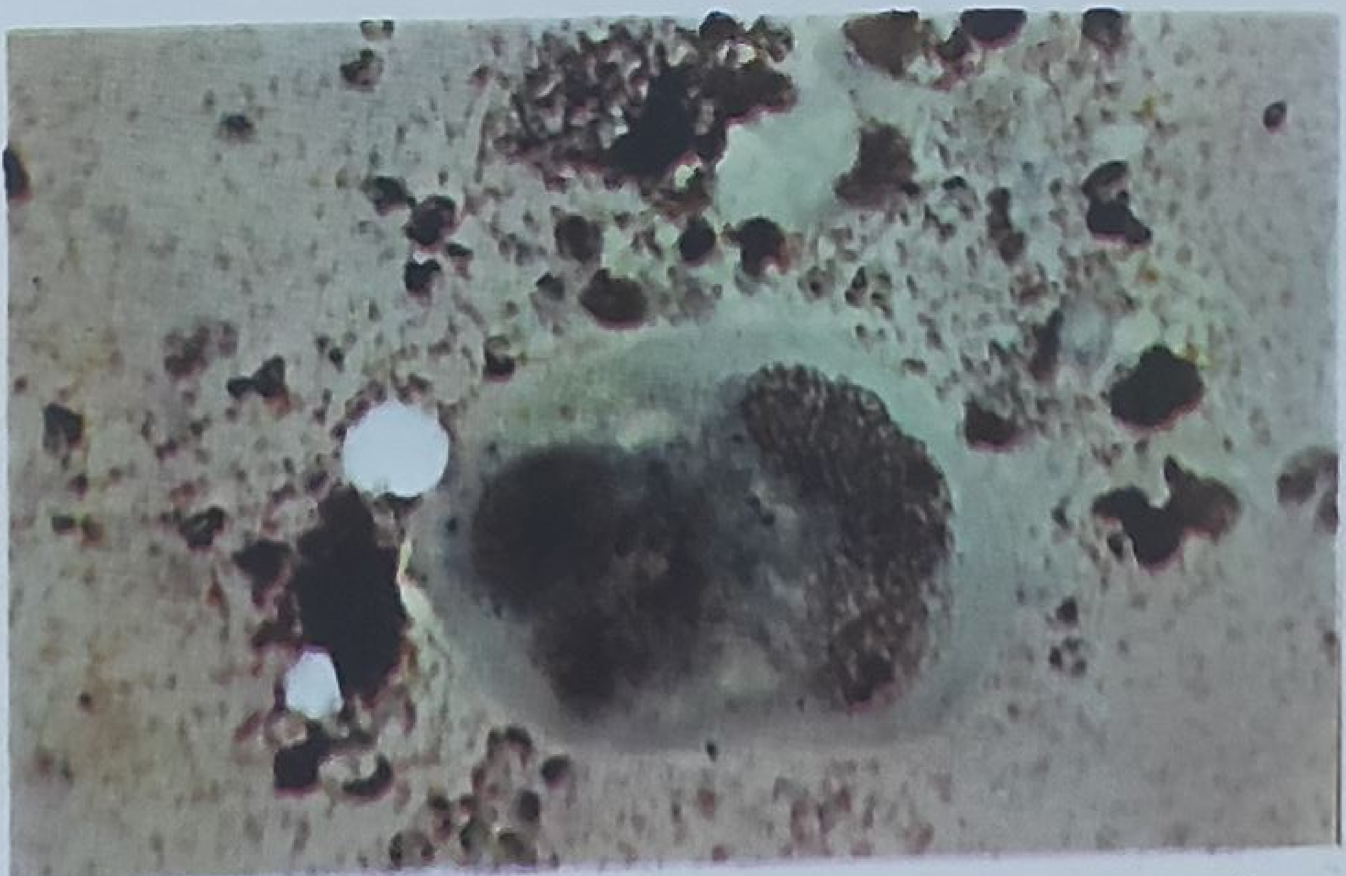
PLANȘA LI. Idem; celule încărcate cu pigmenți melanici.



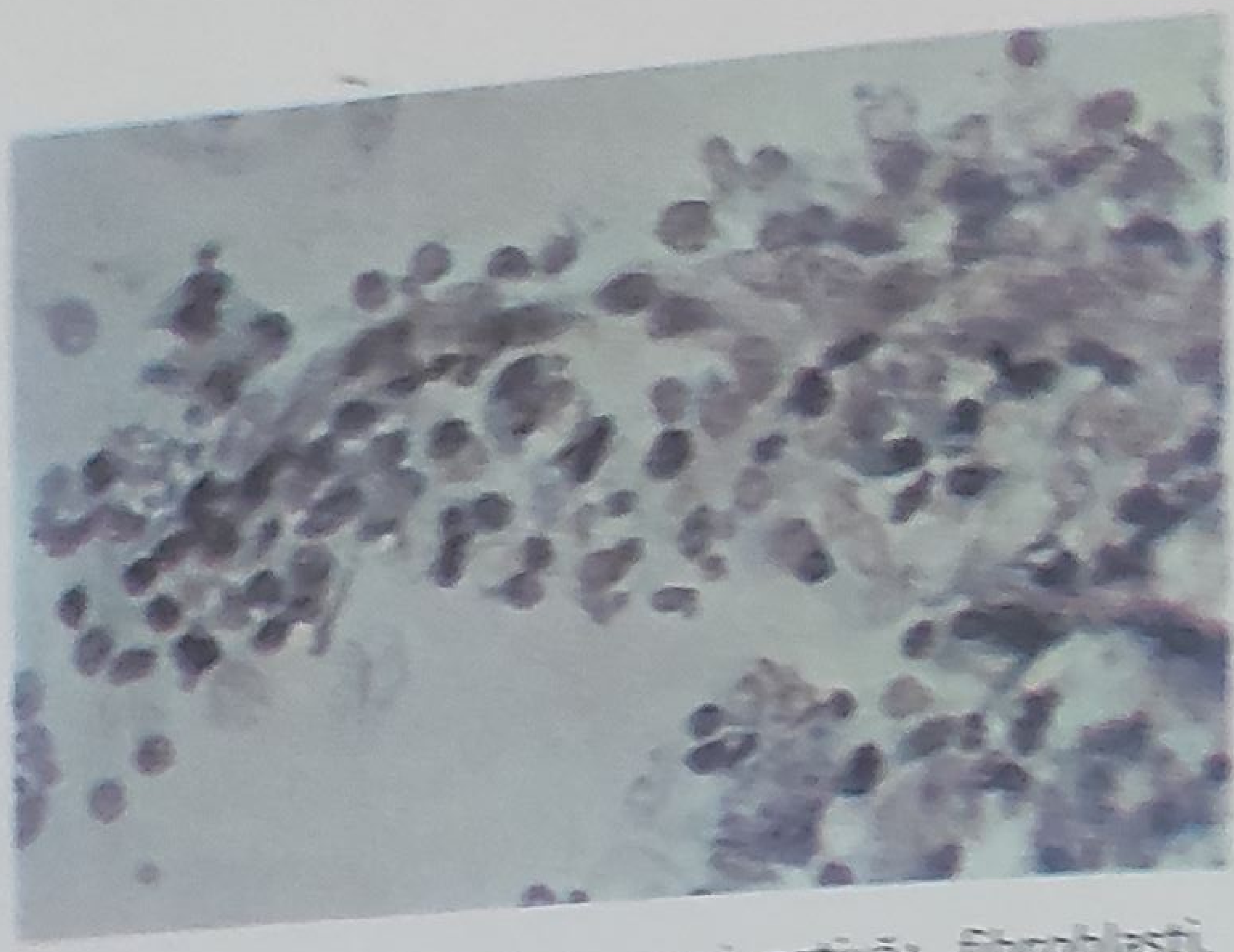
PLANȘA LII. Idem; celule cu incluziuni intranucleare.



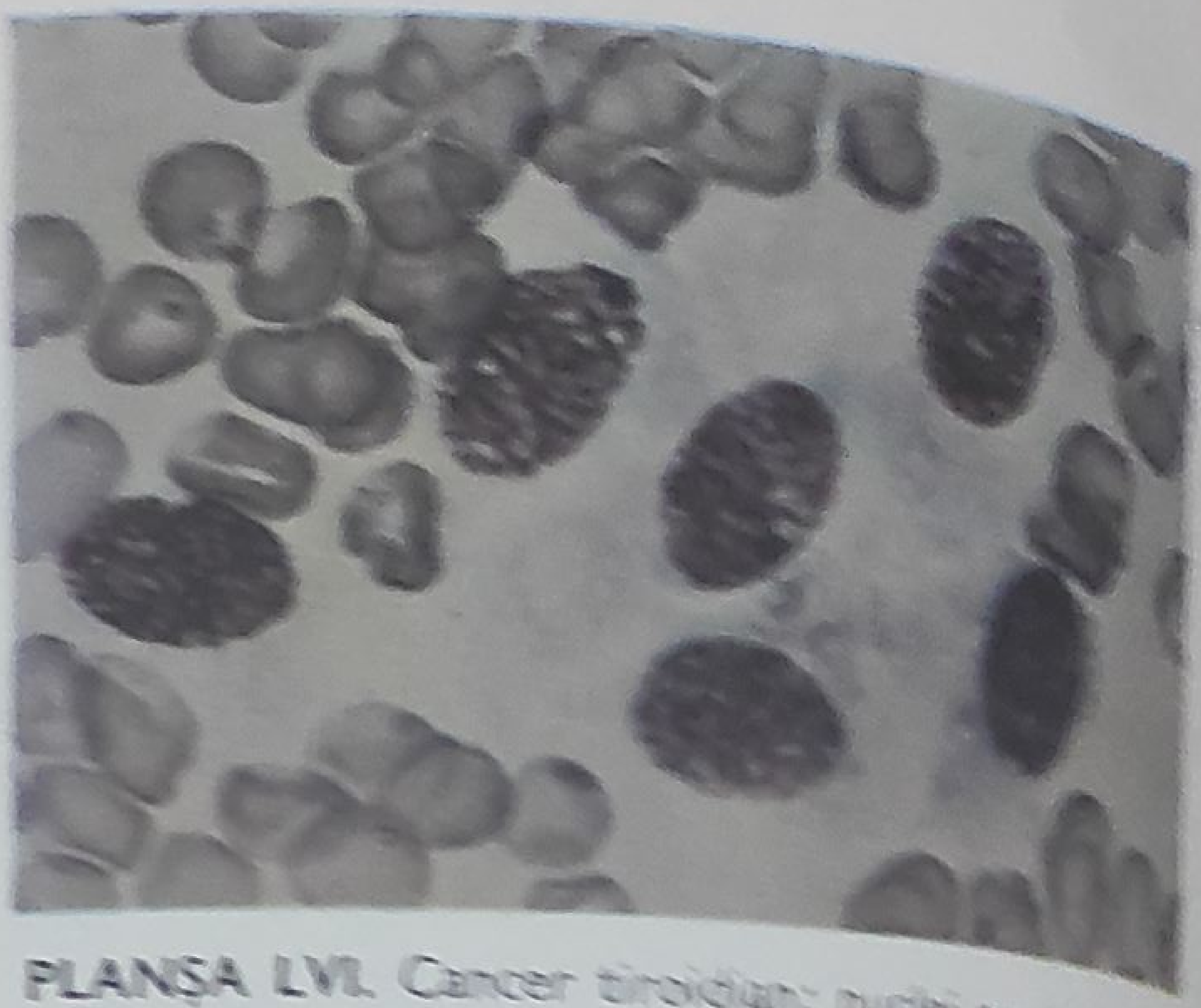
PLANȘA LIII. Idem; celulă mare cu doi nuclei, cu incluziuni rotunde intranucleare. Se observă bine conturul dublu al incluziunii.



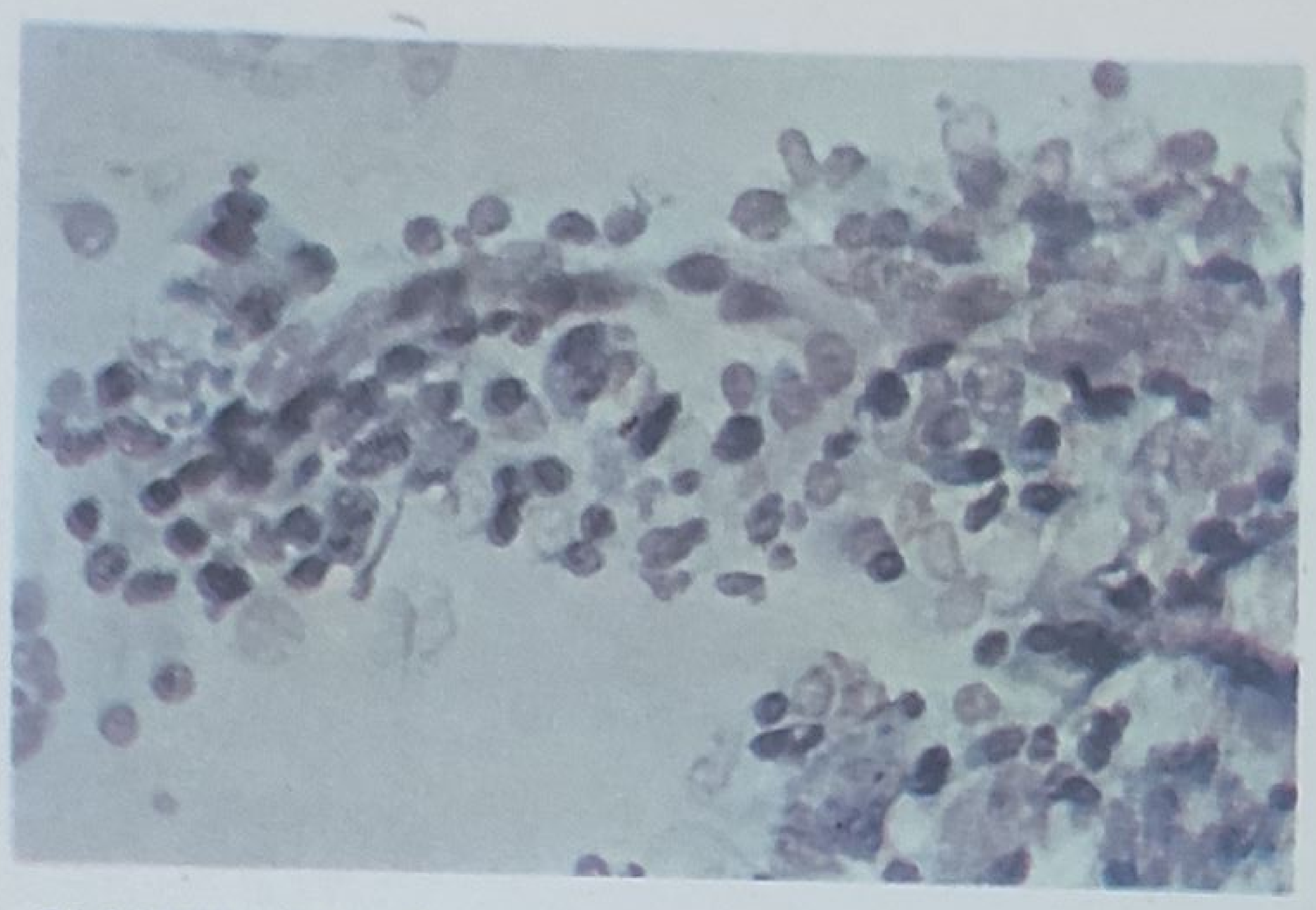
PLANȘA LIV. Cancer de ovar; metastază ganglionară, celulă mare tumorală; fond de substanță tigrată.



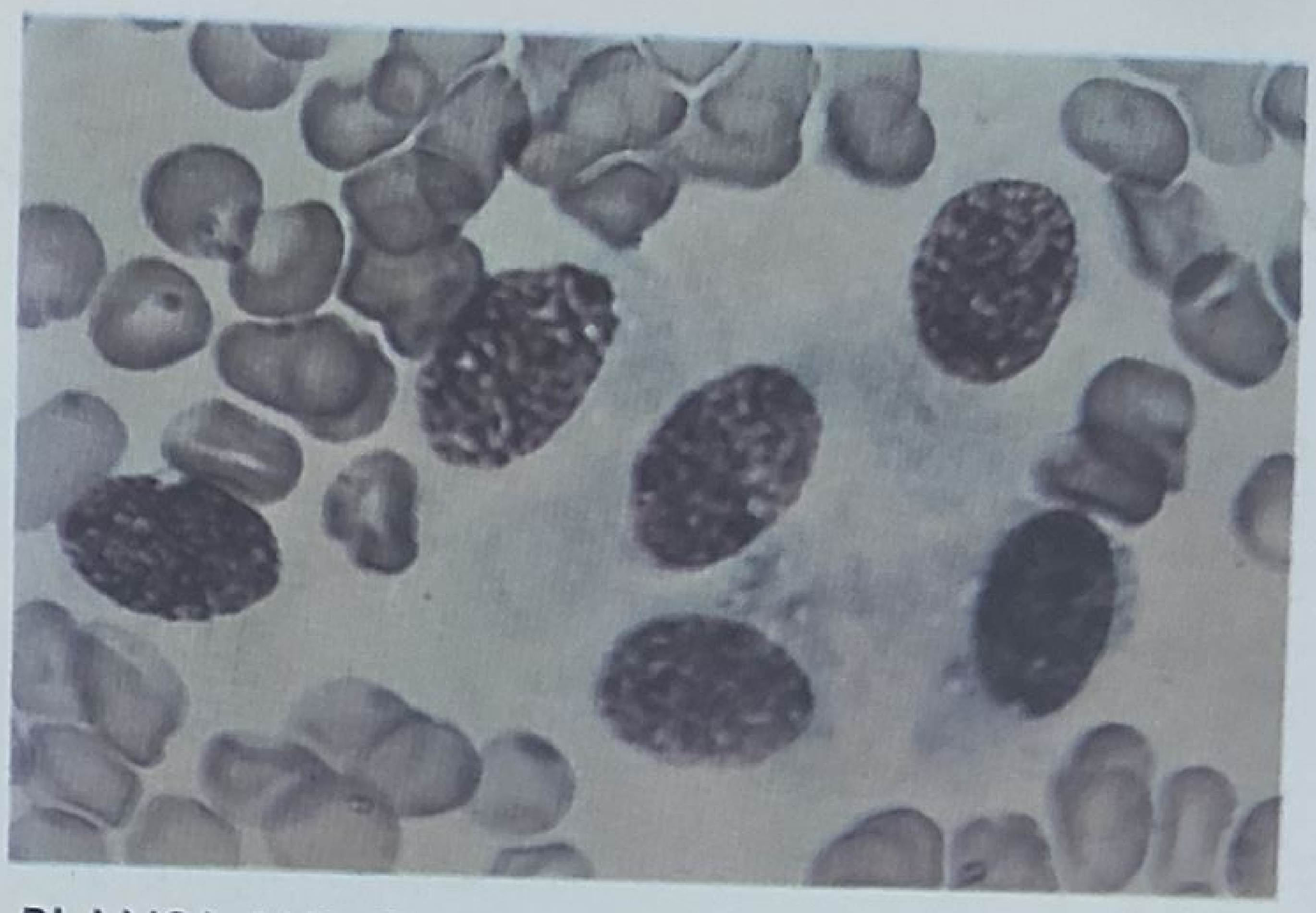
PLANȘA LV. Metaplazie conjunctivă; fibroblaști, celule reticulare plasmocite.



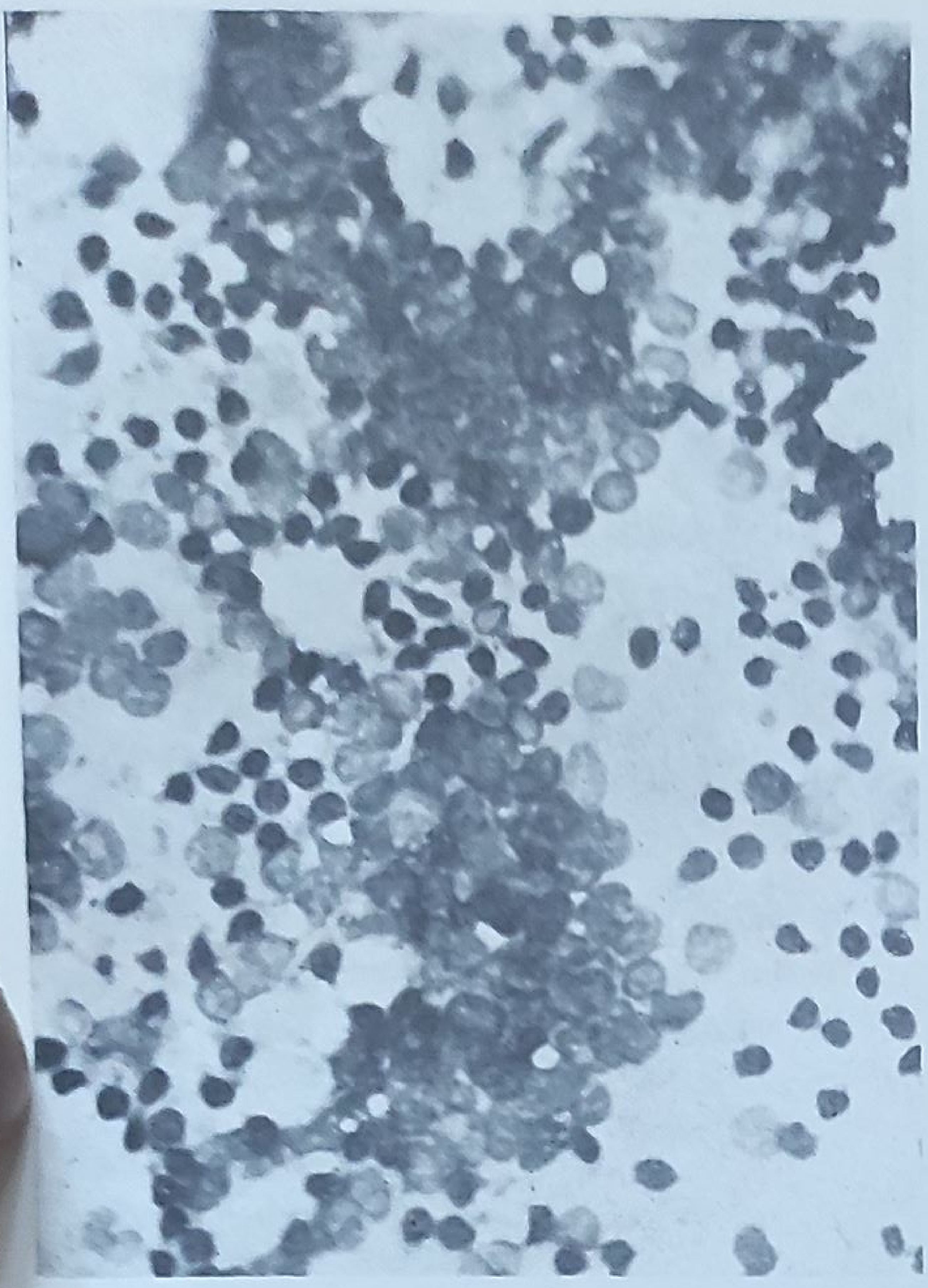
PLANȘA LVI. Cancer tiroidian; nuclei cu structura reticulară., citoplasmă cenușiu albăstruie cu zone de culoare roză.



PLANȘA LV. Metaplazie conjunctivă; fibroblaști, celule reticulare plasmocite.

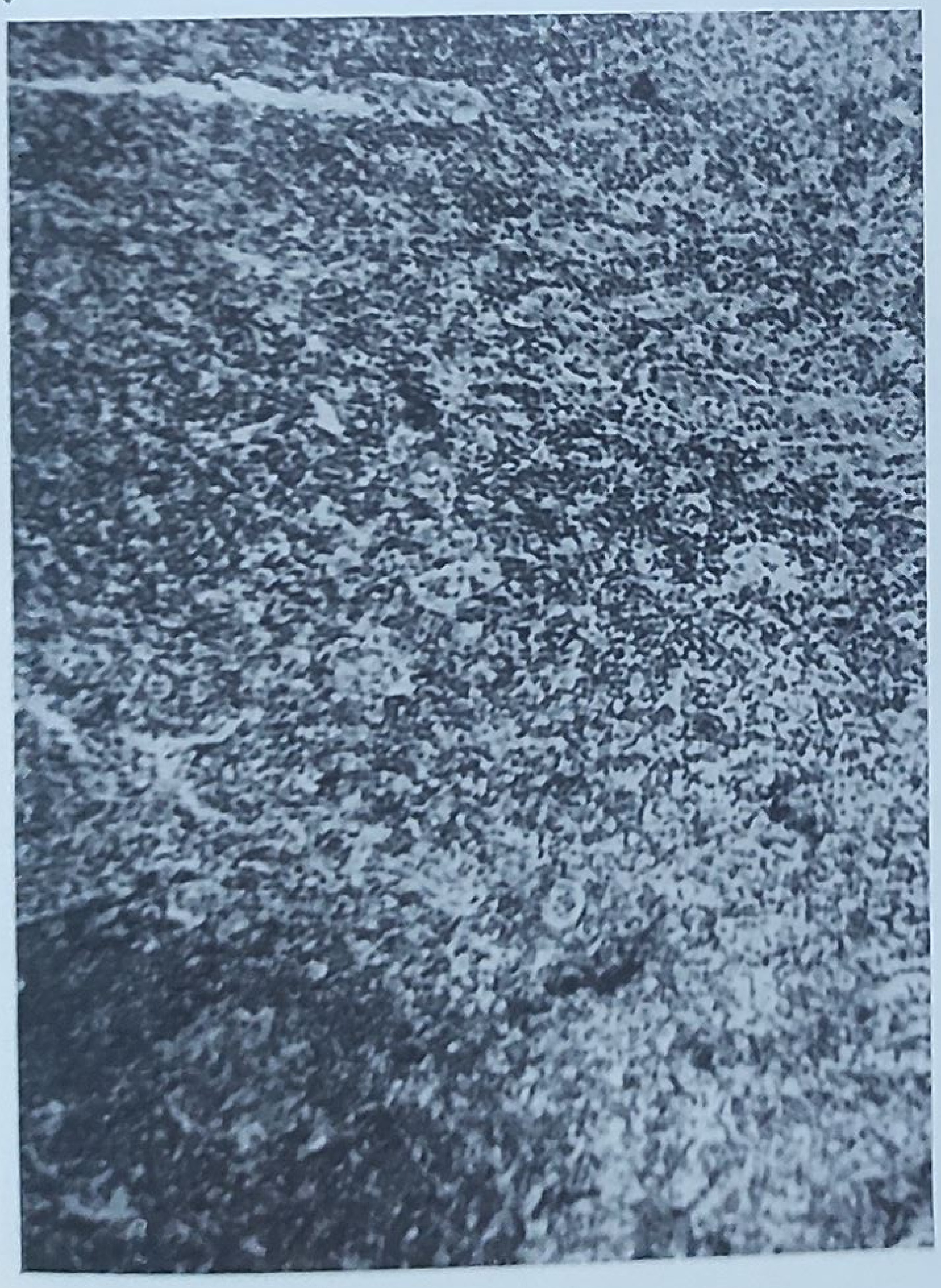


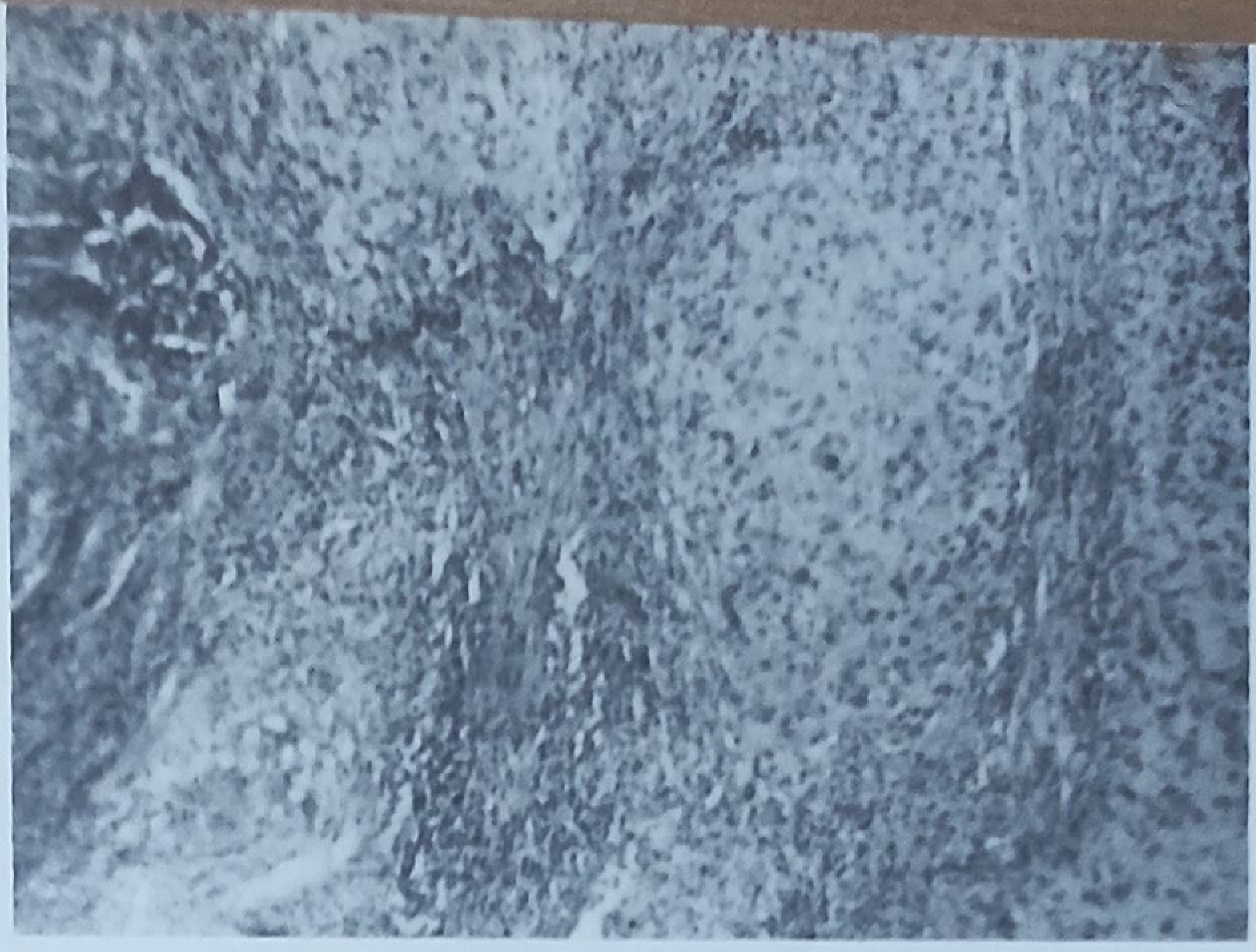
PLANȘA LVI. Cancer tiroidian; nuclei cu structura reticulară., citoplasmă cenușiu albăstruie cu zone de culoare roză.



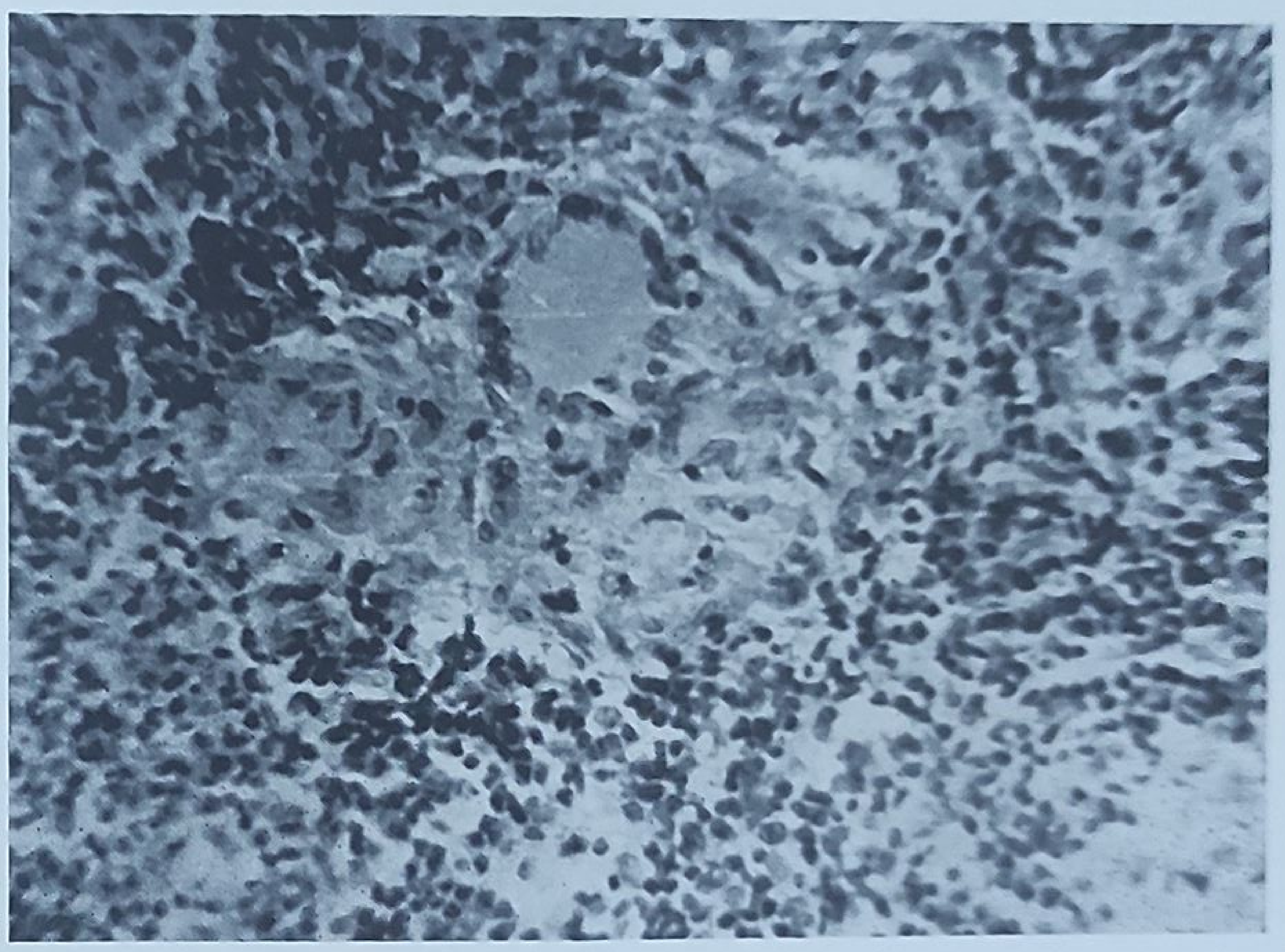
▲
FIG. 36 Placarde de celule histiocitare într-o limfadenită reactivă.

FIG. 37 Hiperplazie limfo histocitară difuză în cadrul unei limfadenite reactive realizînd un aspect de cer înstelat. H-E, 8×10
▼



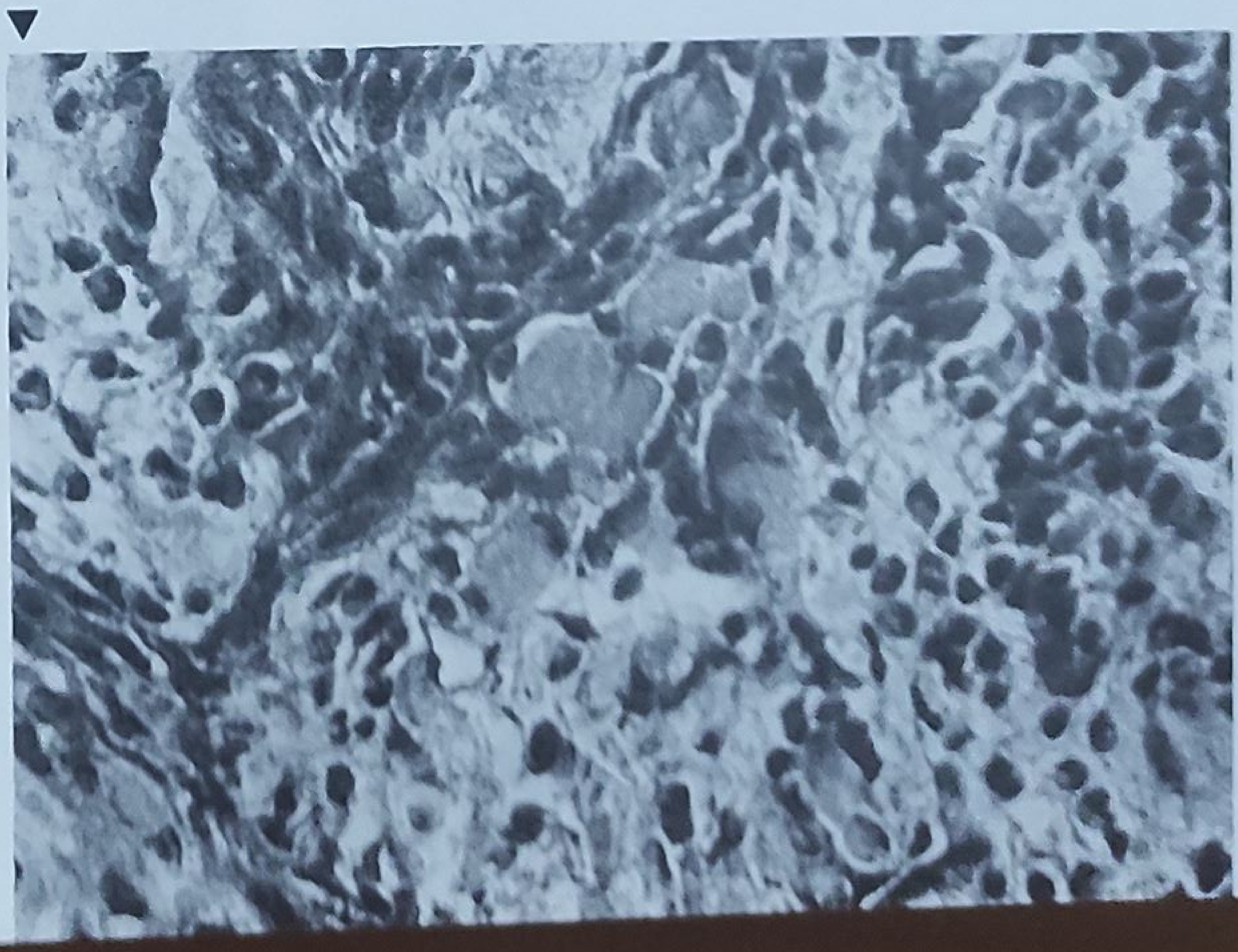


▲
FIG. 38 Grupuri de celule epitloide formînd foliculi în ganglionul axilar al unei paciente cu cancer mamar. H-E, 8×10



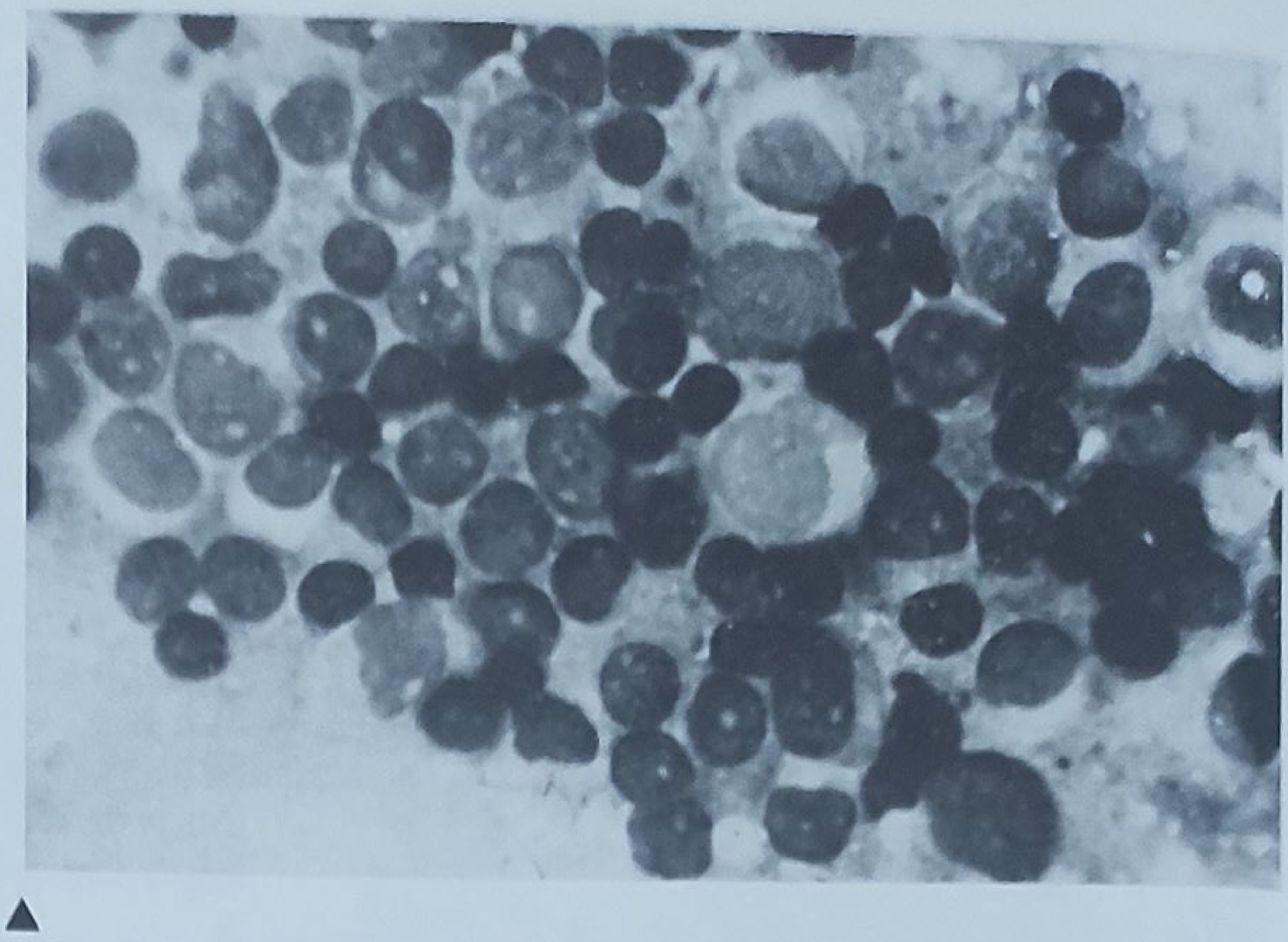
▲
FIG. 39 Celule epiteloide cu aranjament folicular și o celulă gigantă multinucleată de tip Langhans. H-E, 20×10

FIG. 40 Distrofie hialină a plasmocitelor cu apariția de corpusculi Russell. H-E, 40×10
▼

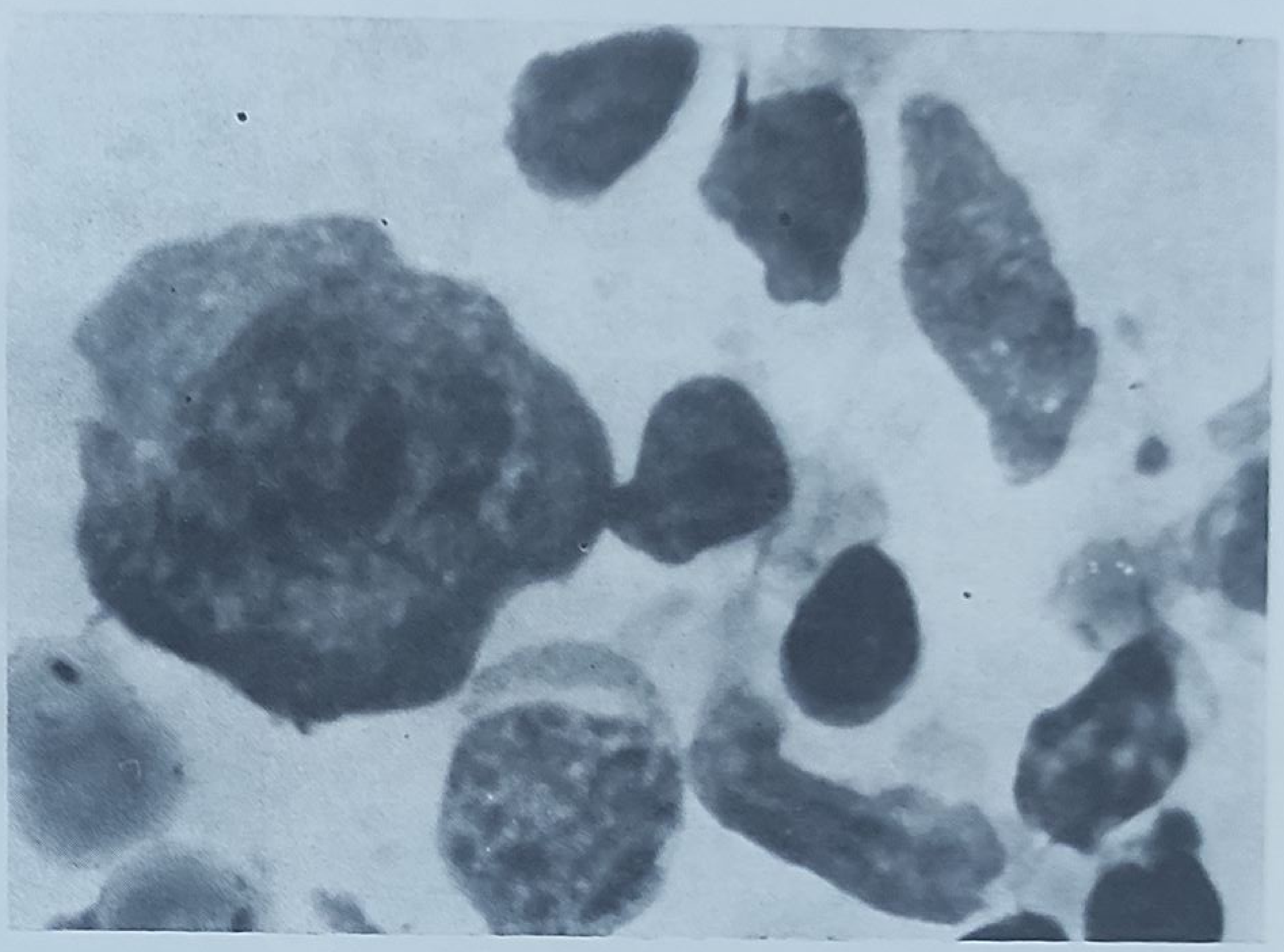




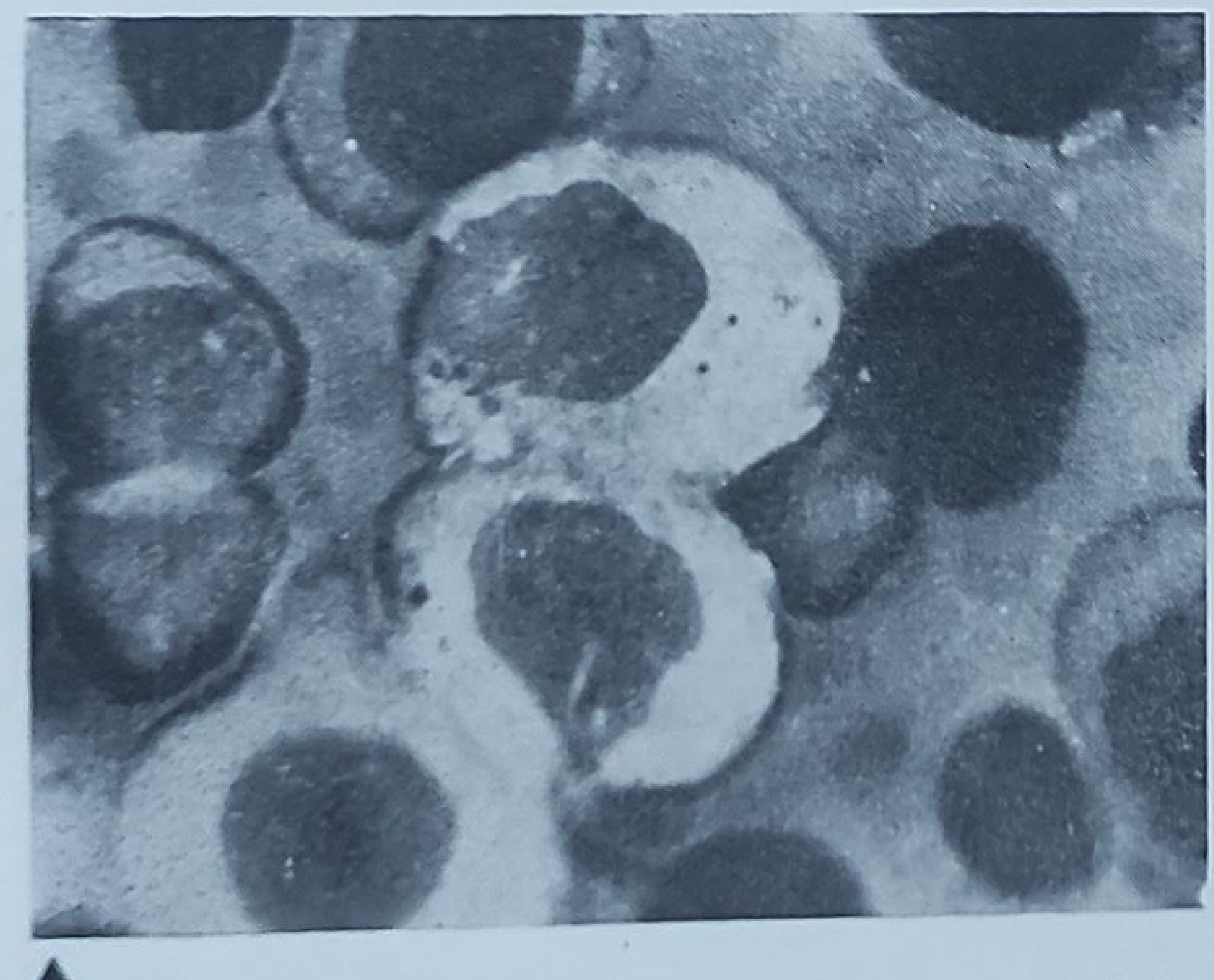
▲
FIG. 41 Remanierea țesutului limfoid ganglionar cu țesut fibroadipos, urmare a unor limfadenite repetate; aspectul se întîlnește în special în ganglionii inghinali și axilari. H-E, 8×10



▲
FIG. 42 Aspect citologic într-o adenită acută hiperplazică.

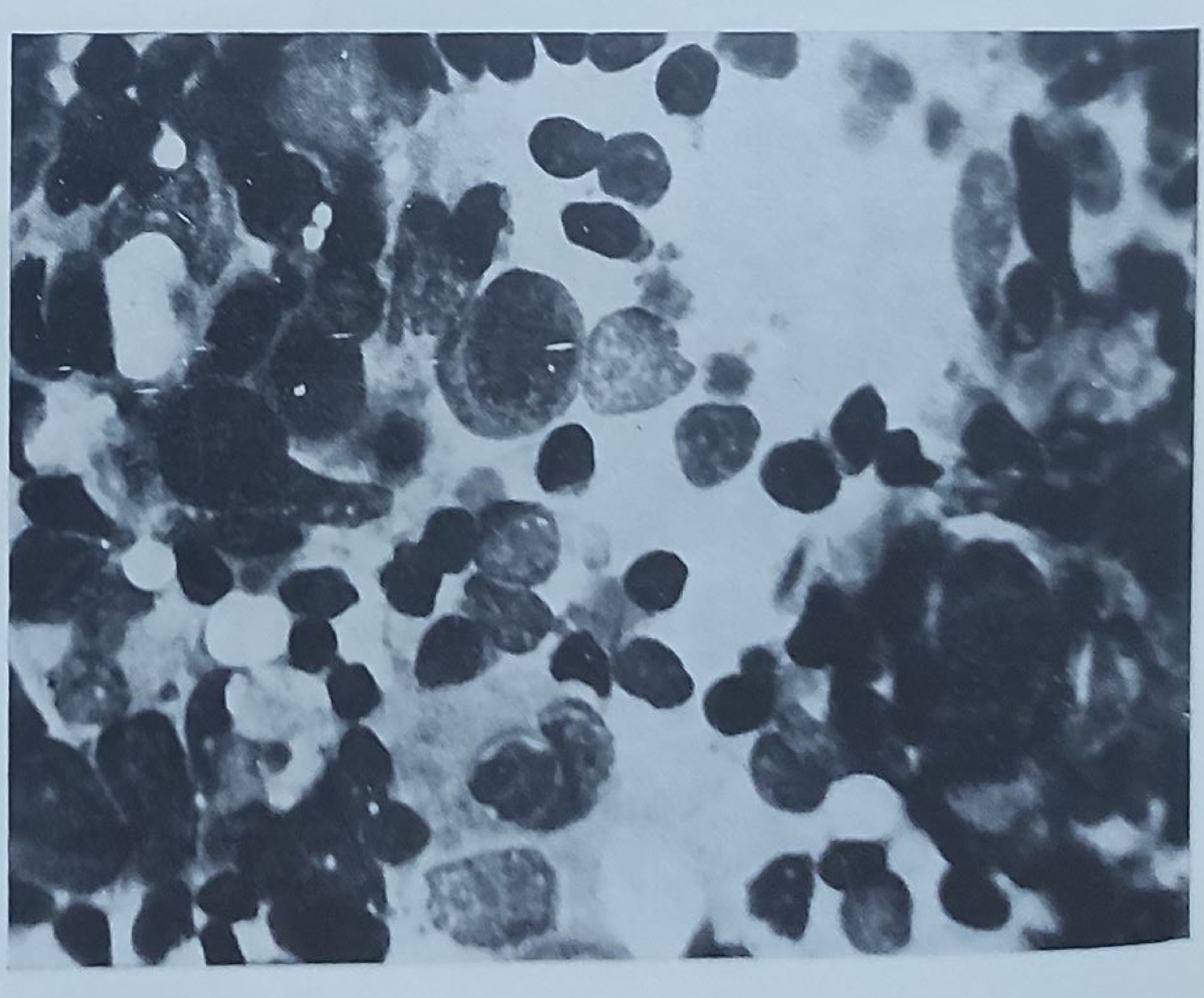


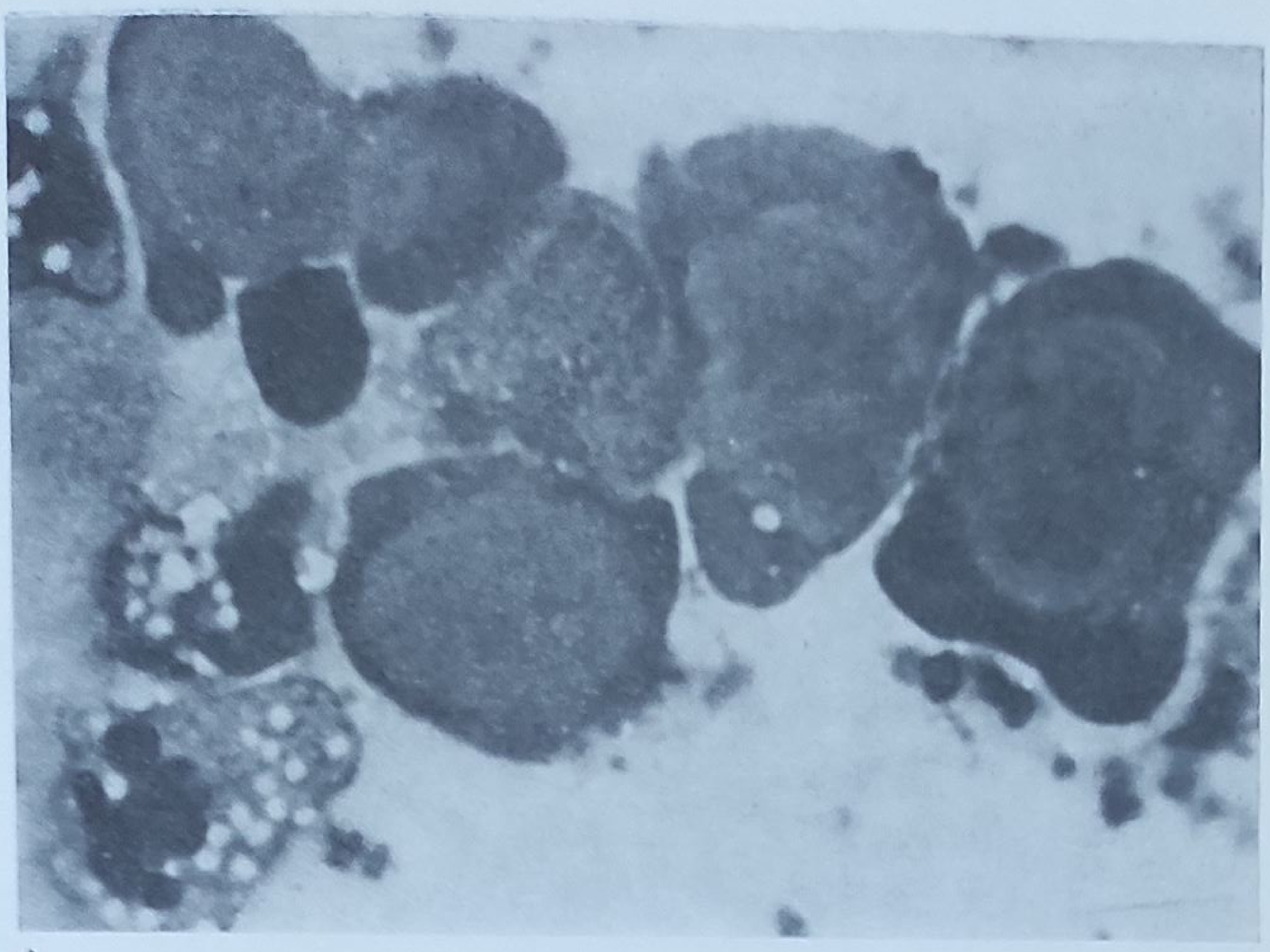
▲
FIG. 43 Celulă mare hiperbazofilă cu caracter de blast de cultură; contact cu un limfocit prin uropode.



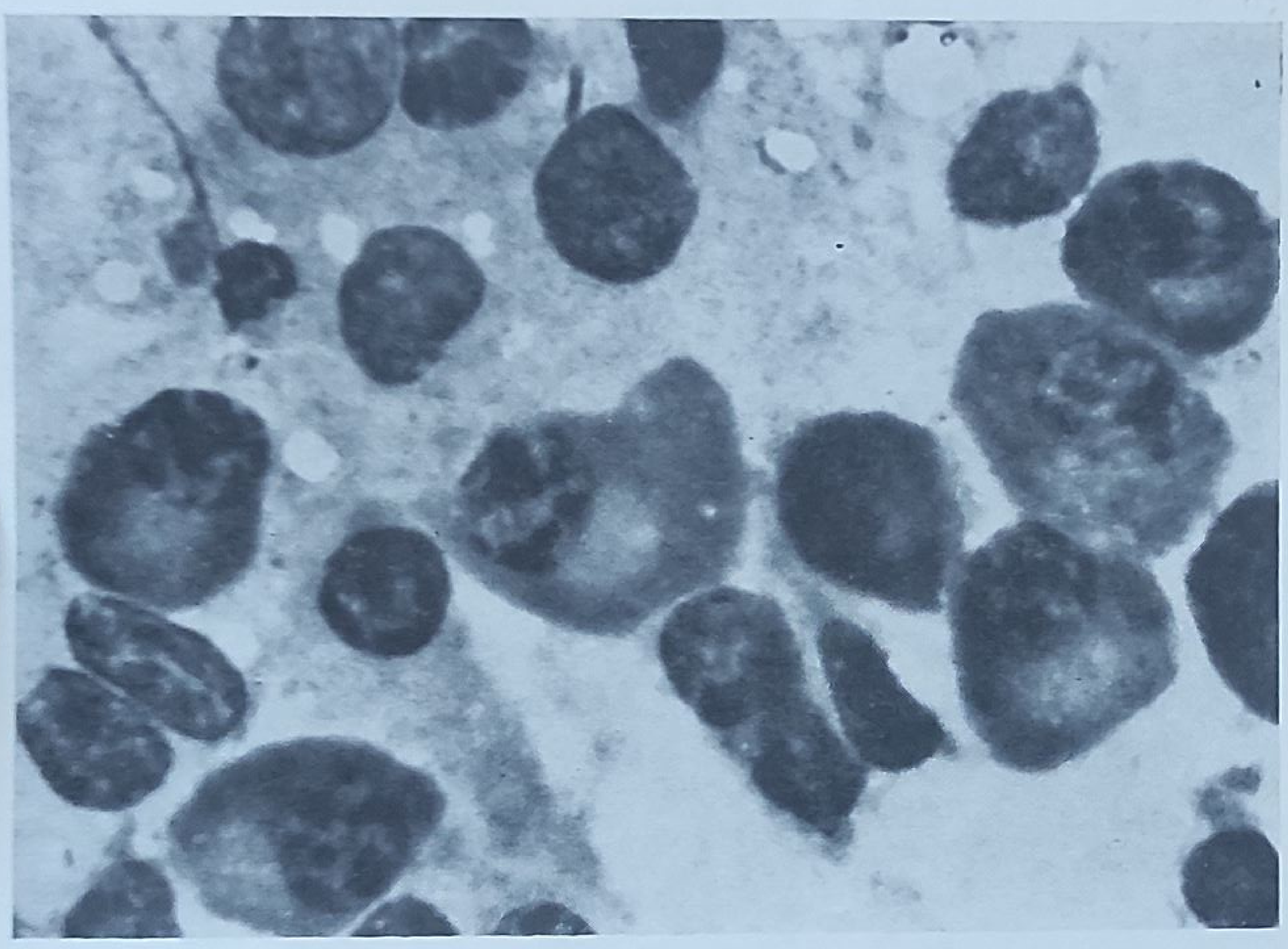
▲
FIG. 44 Celule cu citoplasmă palidă în ganglion de inflamație.

FIG. 45 Conglomerat celular polimorf în ganglion de inflamație. ▶



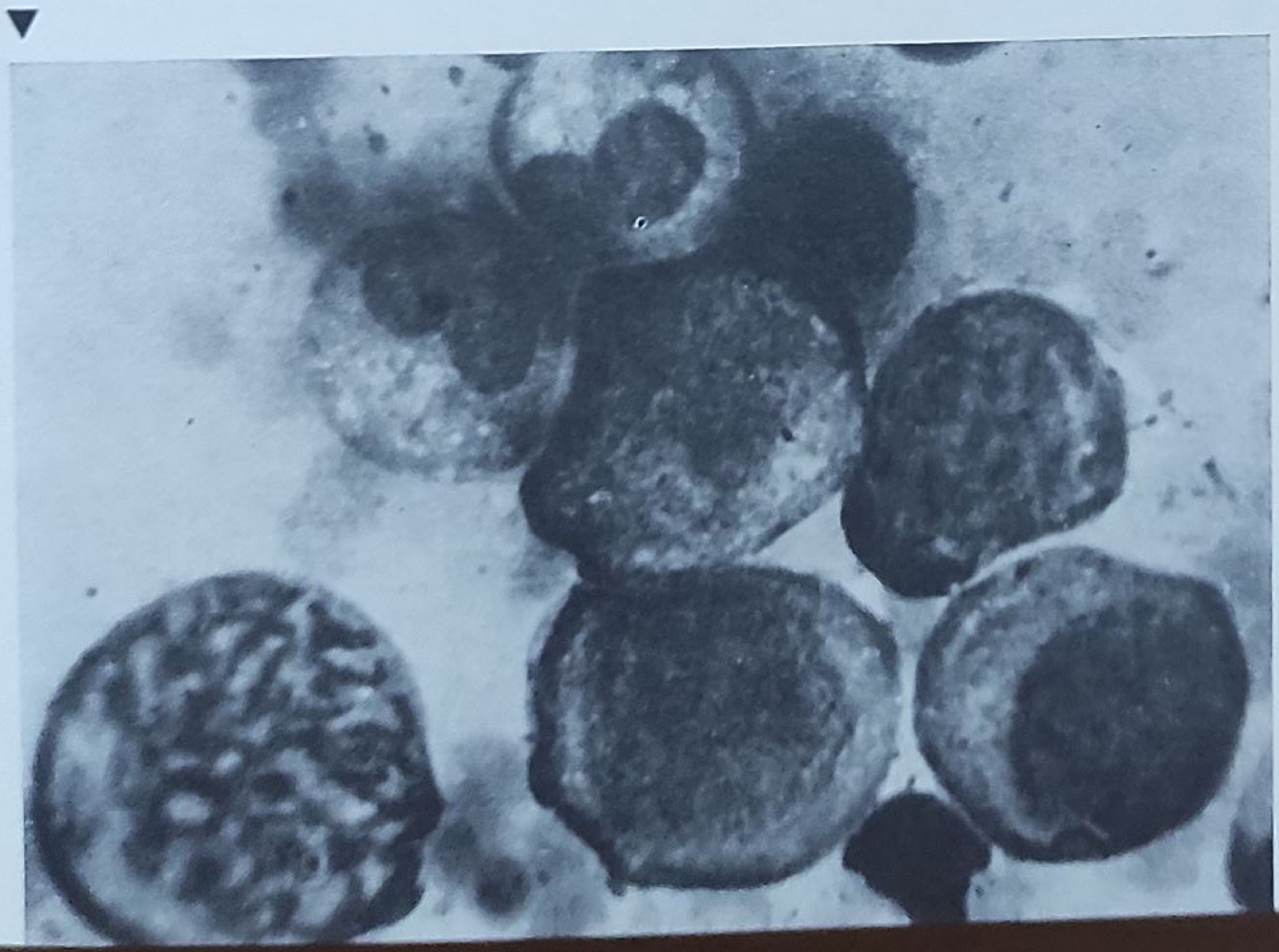


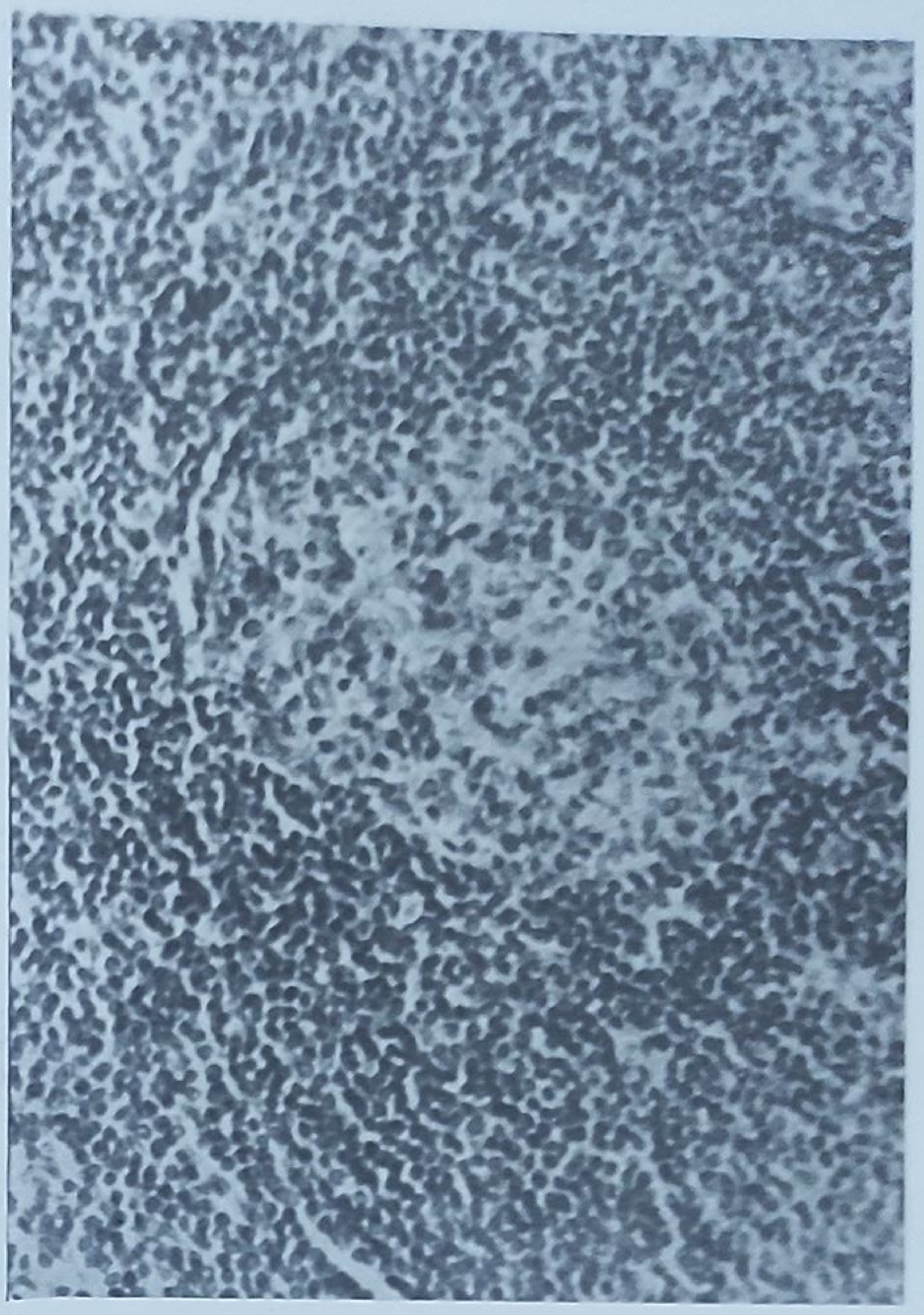
▲
FIG. 46 Transformare blastică a limfocitelor din cultură stimulată cu PHA.



▲
FIG. 47 Reacție plasmocitară într-un ganglion de inflamație.

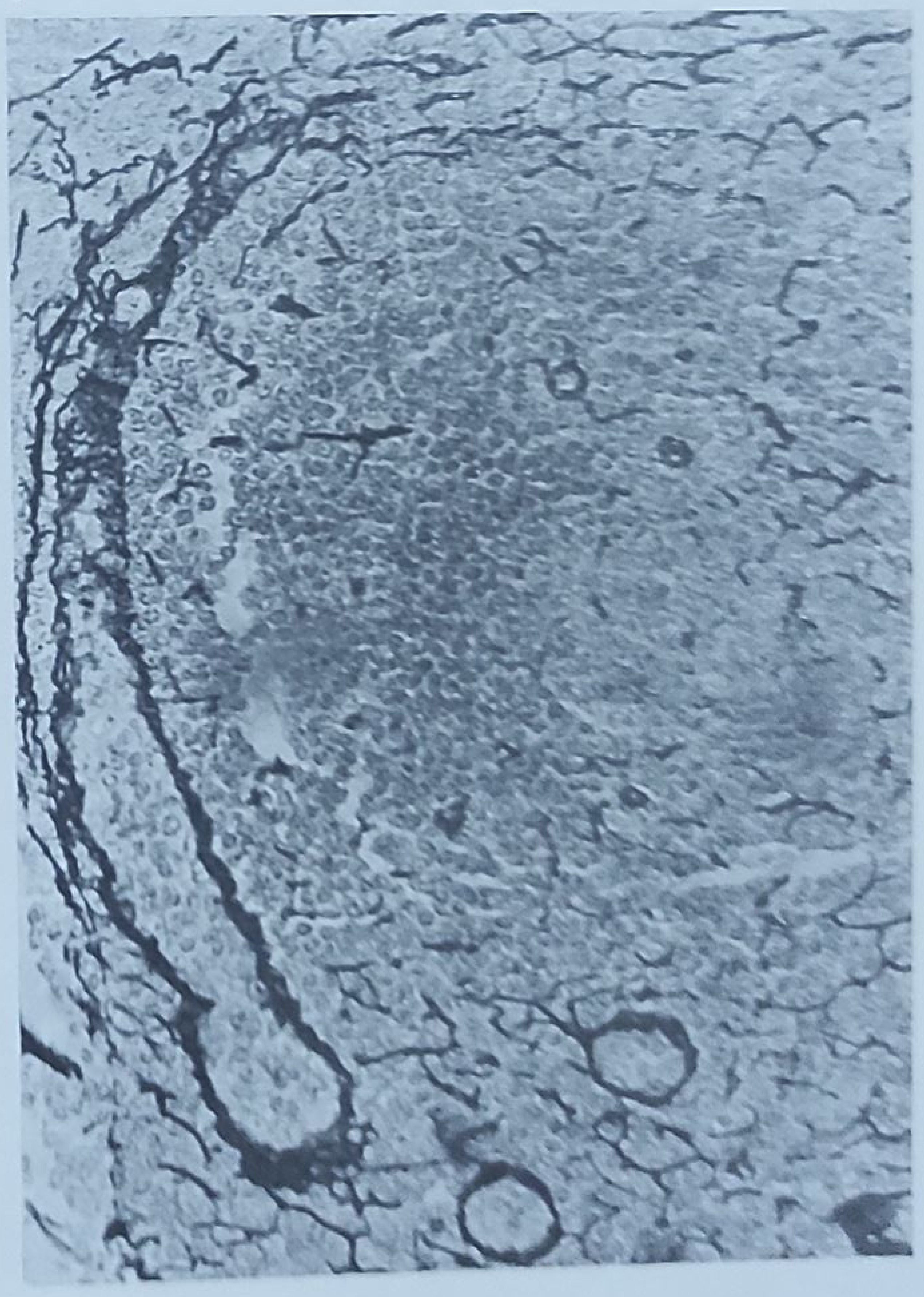
FIG. 50 Adenoviroză; celule mari bazofile, mitoză, granulocite eozinofile.
▼

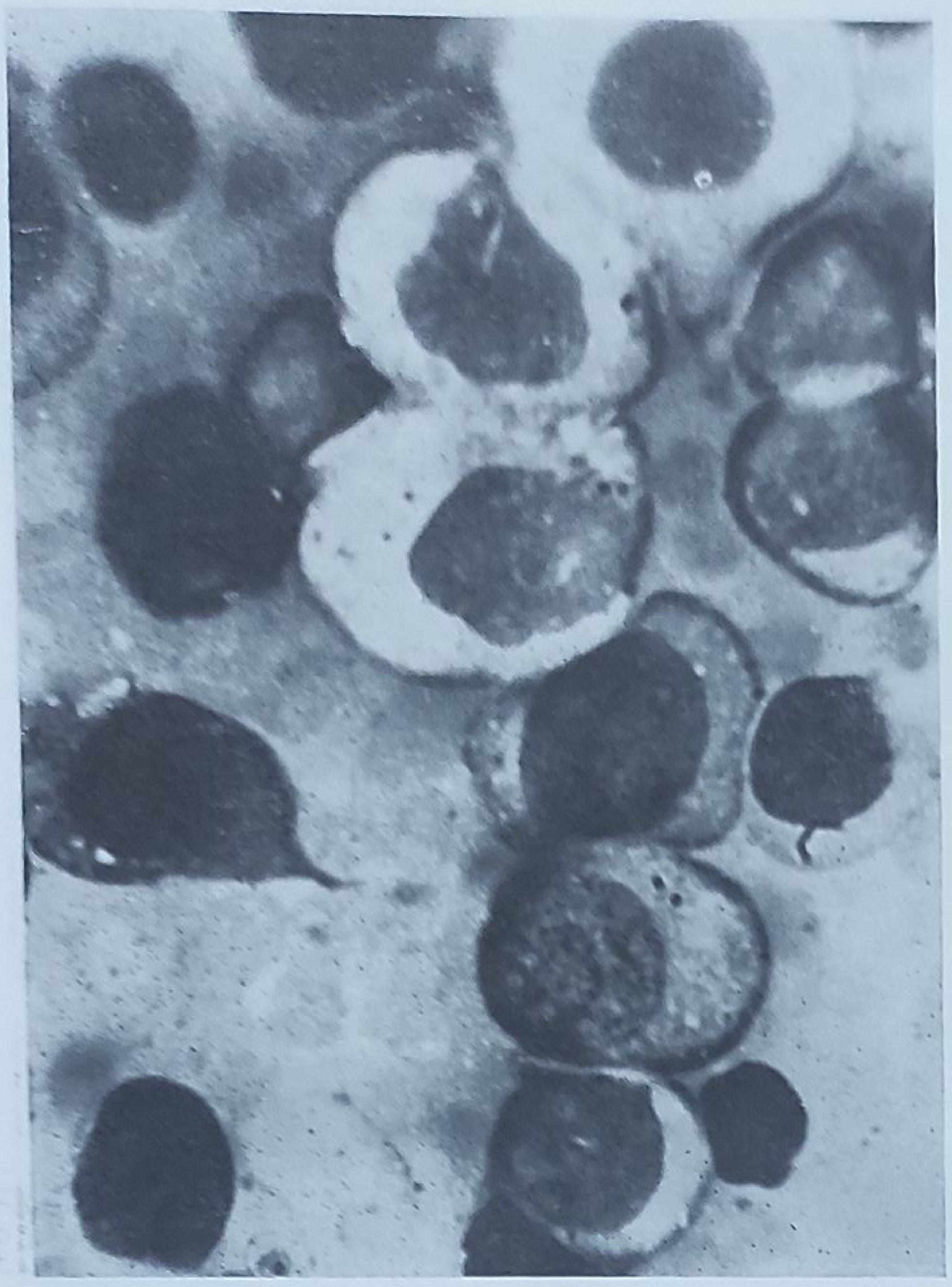




▲
FIG. 48 Hiperplazie difuză limfohistocitară cu hipertrofia centrului germinal într-un caz de adenoviroză. H-E, 20×10

FIG. 49 Menținerea aspectului normal al rețelei de reticulină în adenoviroză. Impregnație argentică Gomori. 20×10
▼

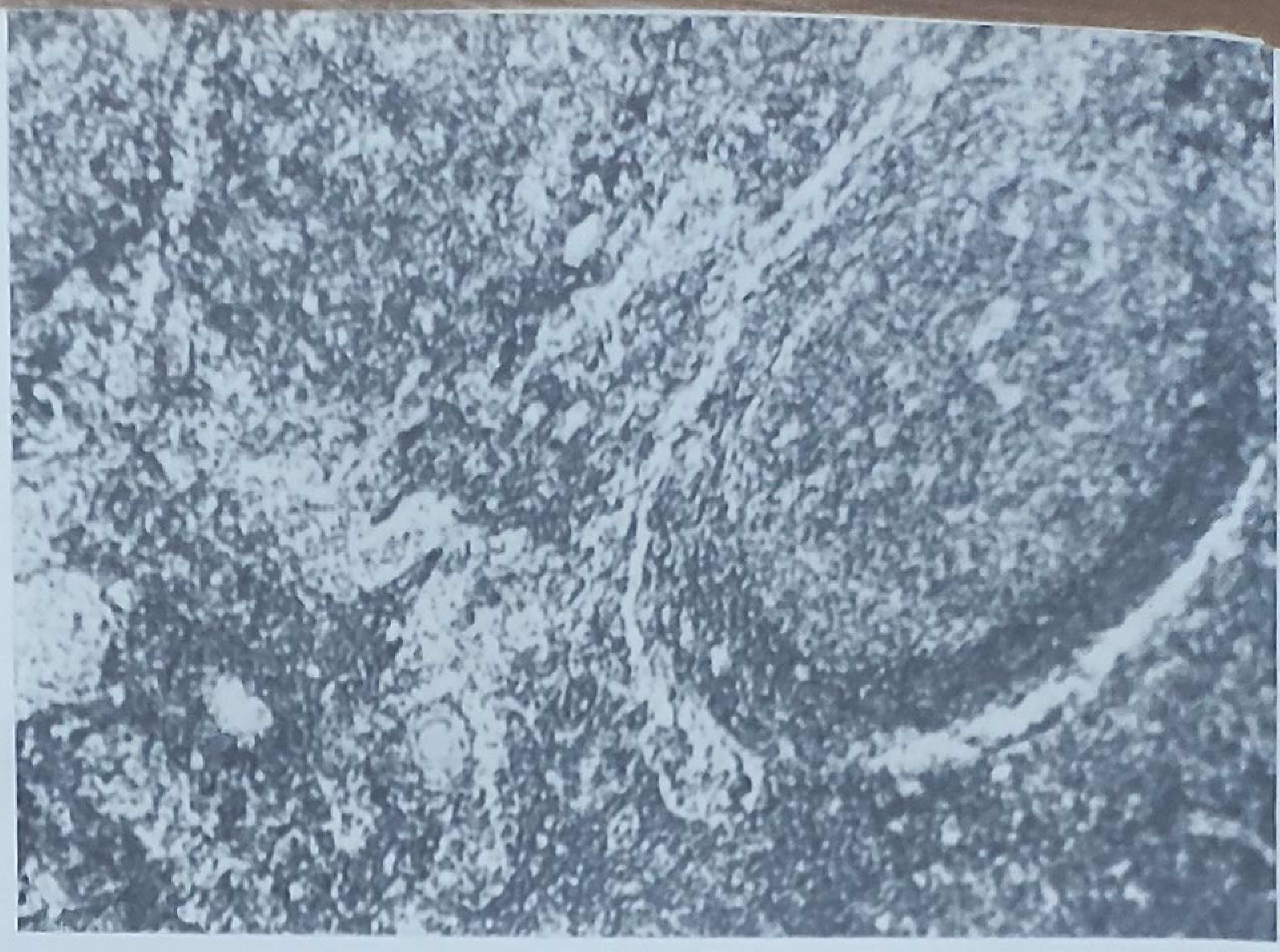




▲
FIG. 51 Adenoviroză; celule cu citoplasmă clară, limfocite, plasmocite.

FIG. 52 Adenoviroză; același polimorfism celular, mitoze tipice.
▼





▲
FIG. 53 Mononucleoză infecțioasă. Hiperplazie difuză limfohistocitară difuză cu hipertrofia centrilor germinali. H-E, 8×10

FIG. 54 Mononucleoză infecțioasă. Intensă hiperplazie limfo la nivelul unui centru germinal cu prezența unui număr apreciabil de mitoze. Rare celule mari cu nucleu înmugurit. H-E, 40×10
▼

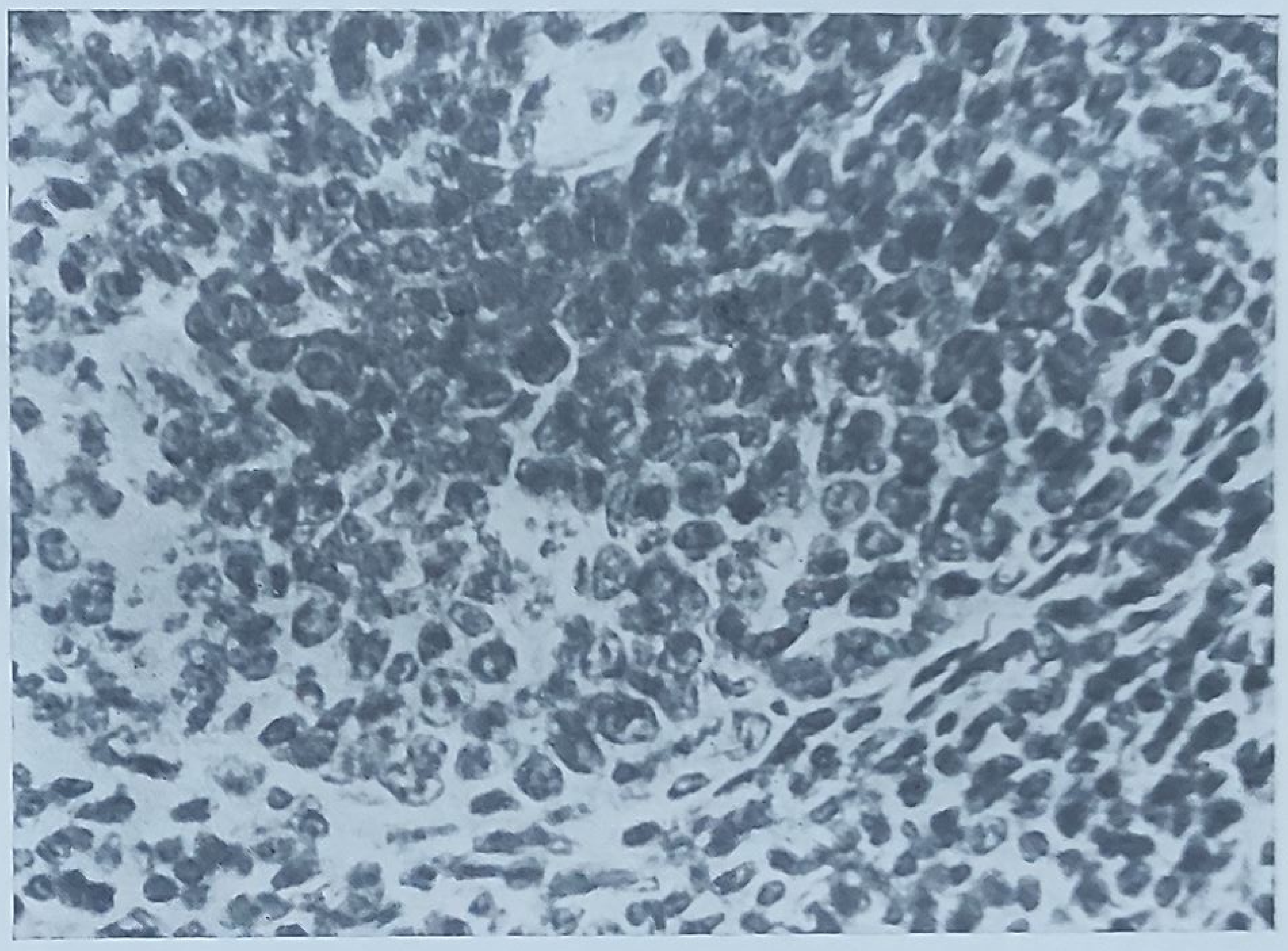
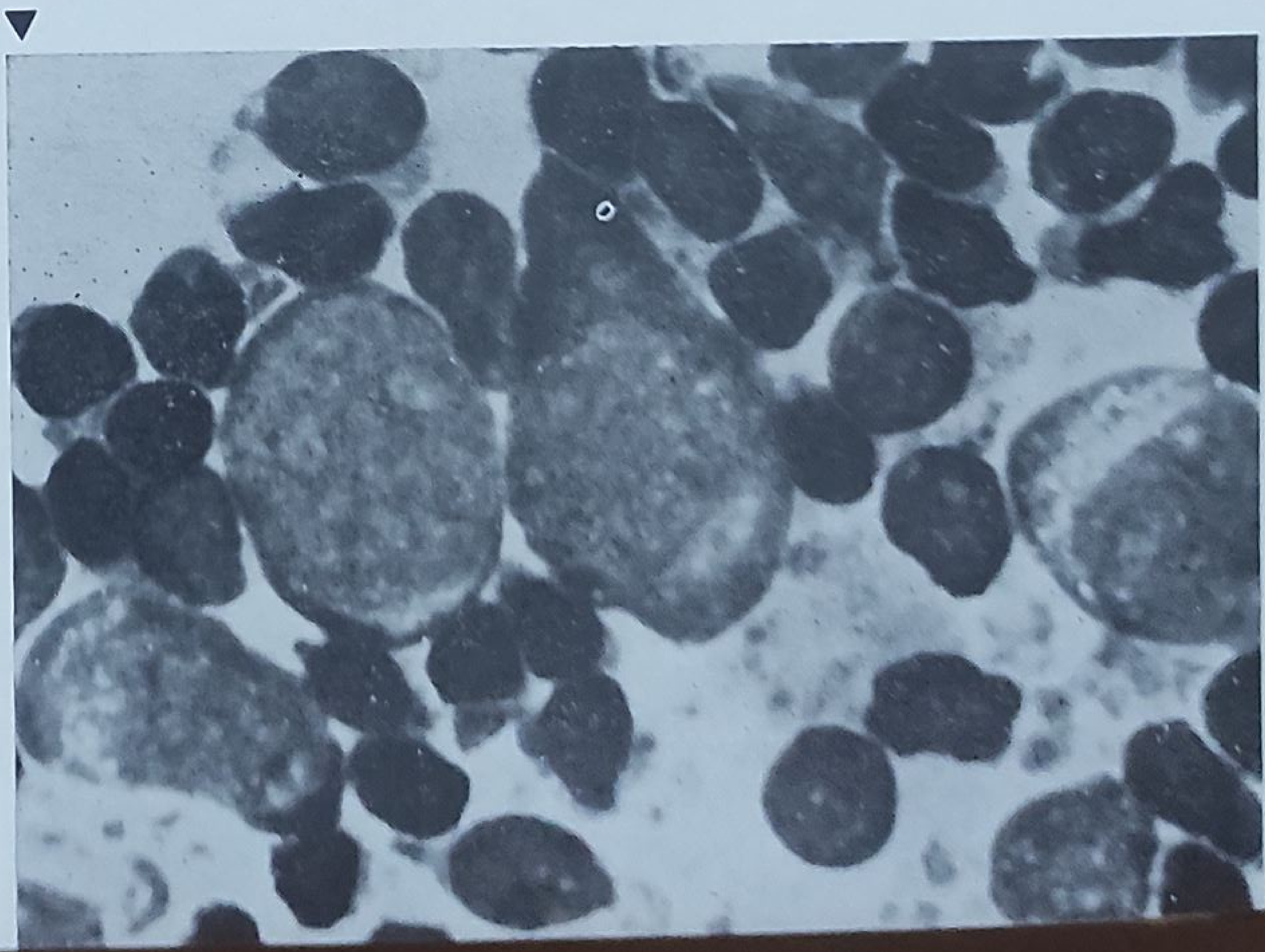
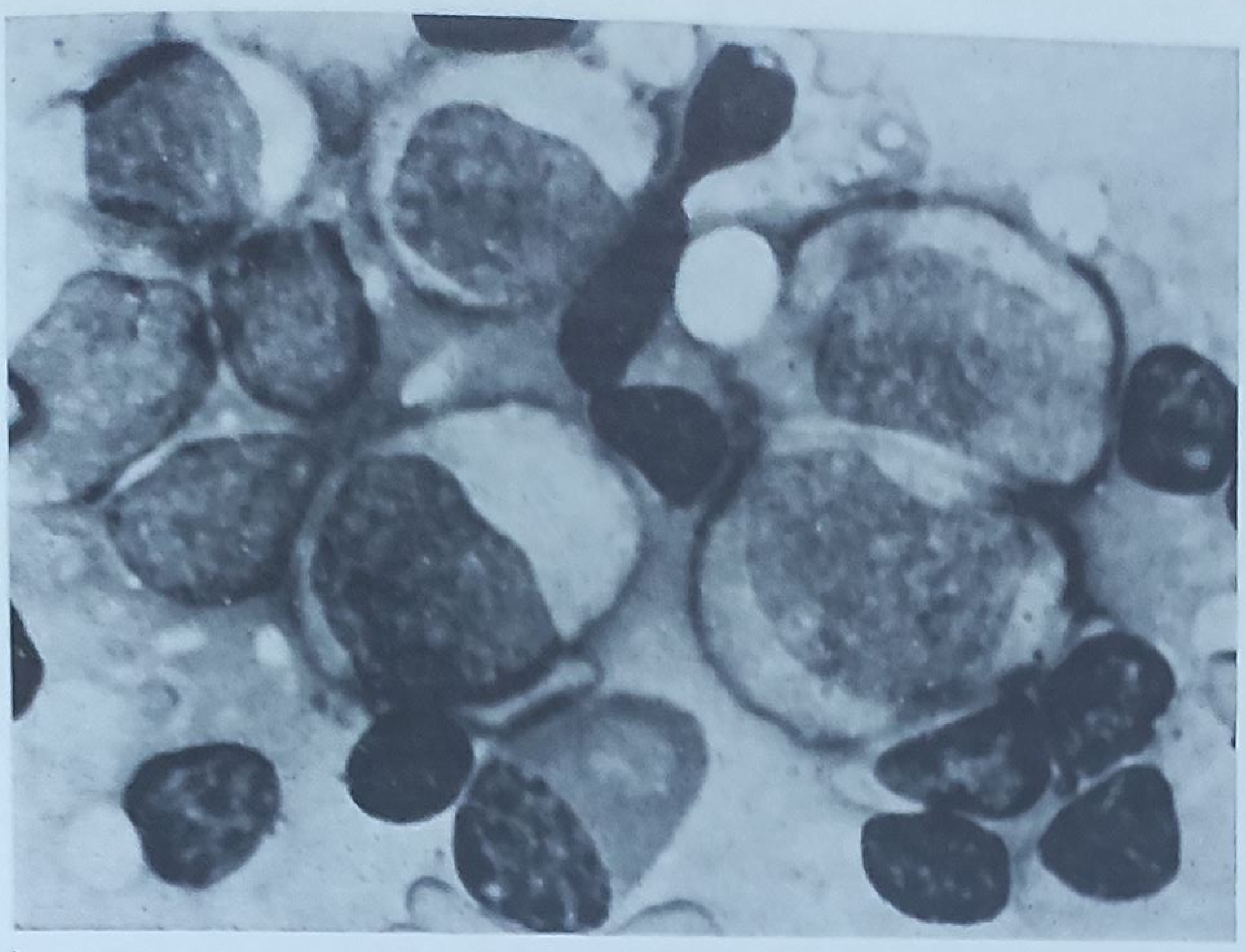


FIG. 55 Mononucleoză infecțioasă. Numeroase limfocite și celule mari hiperbazofile din care unele conțin nucleoli mari (asemănătoare celulelor Hodgkin).
▼





▲
FIG. 56 Mononucleoză infecțioasă. Monocite tinere, histiocite, limfocite, plasmocit.

FIG. 57 Mononucleoză infecțioasă. Celule histiomonocitare cu nuclei neregulați, plasmocite.
▼

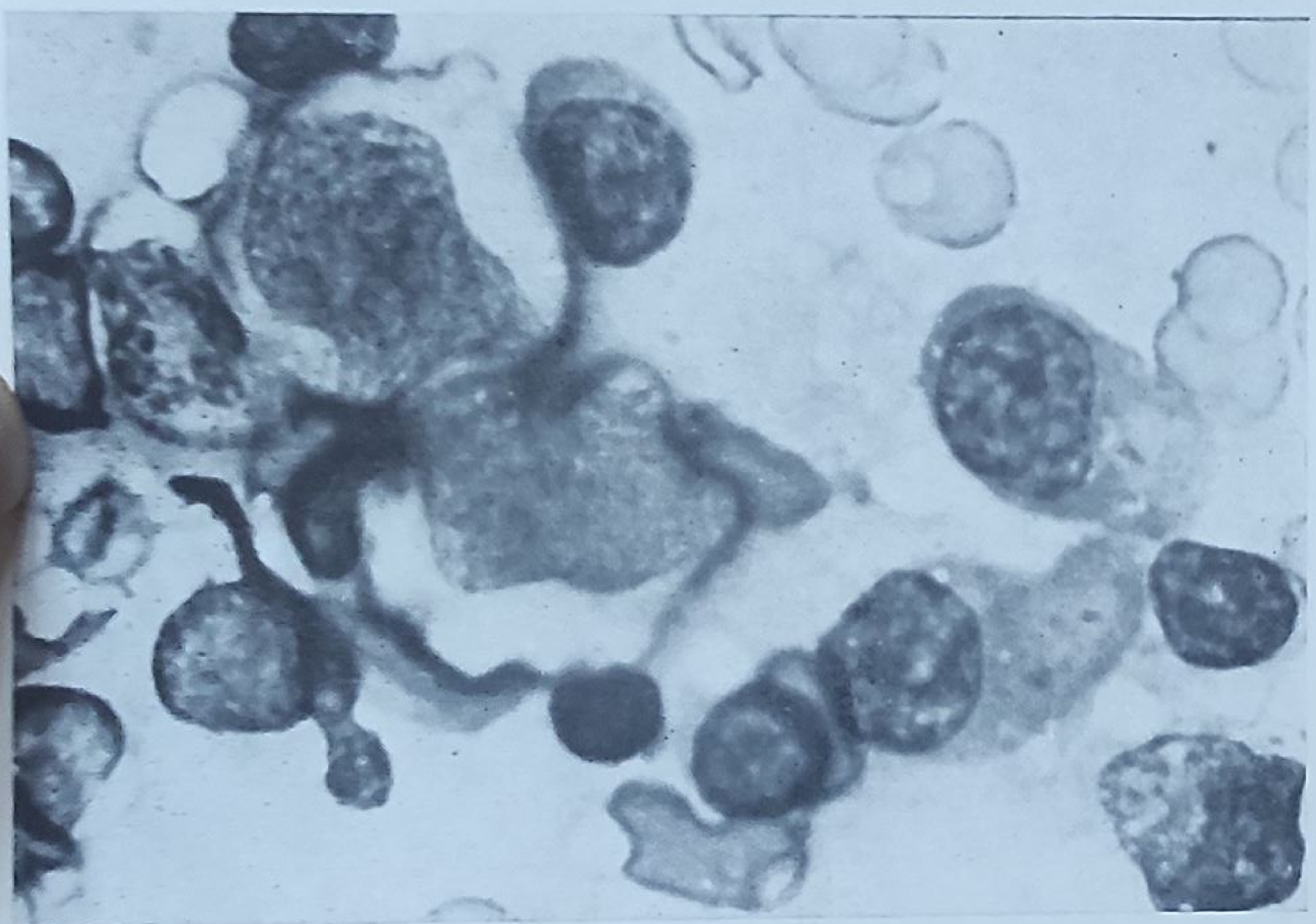
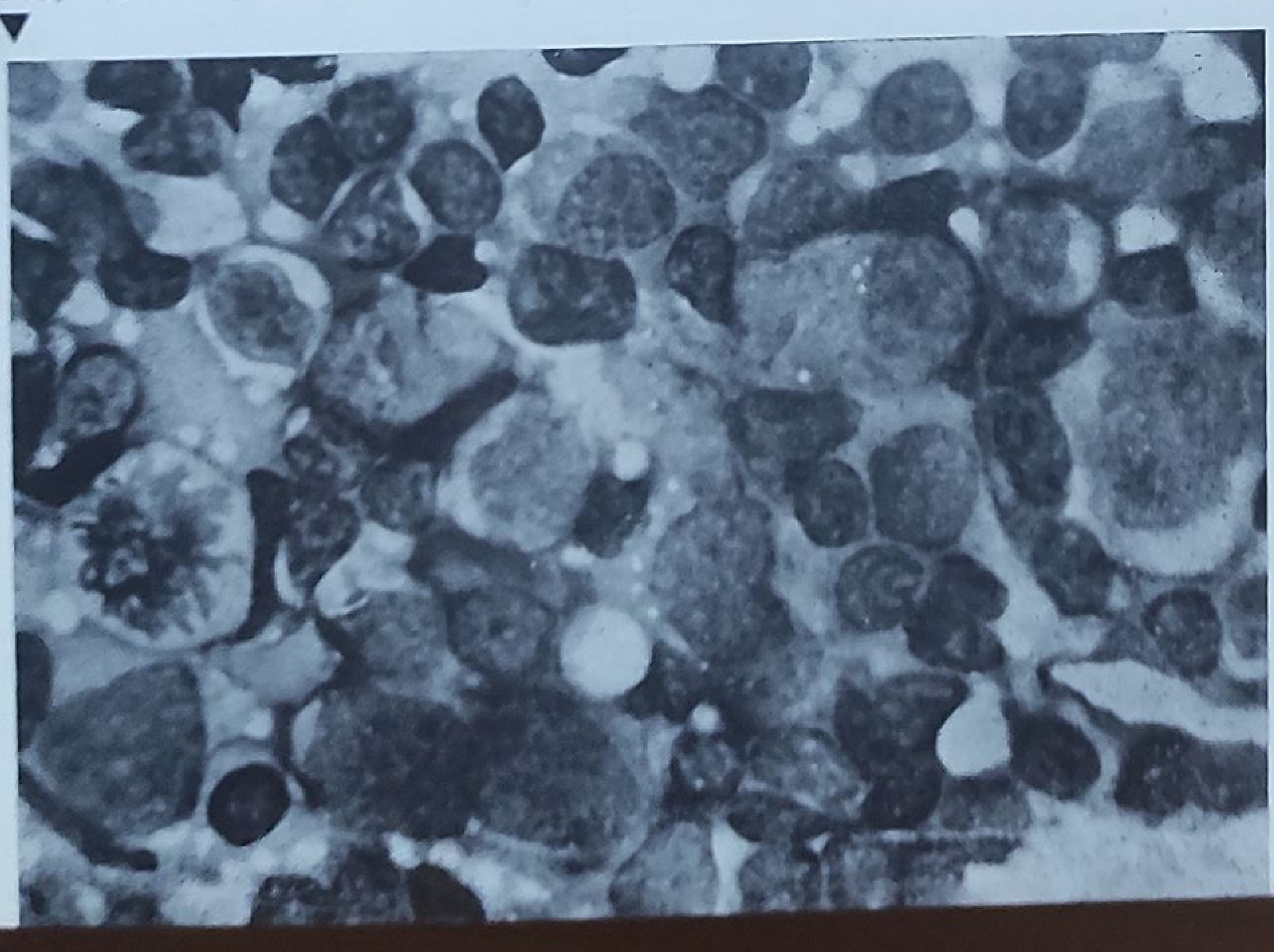
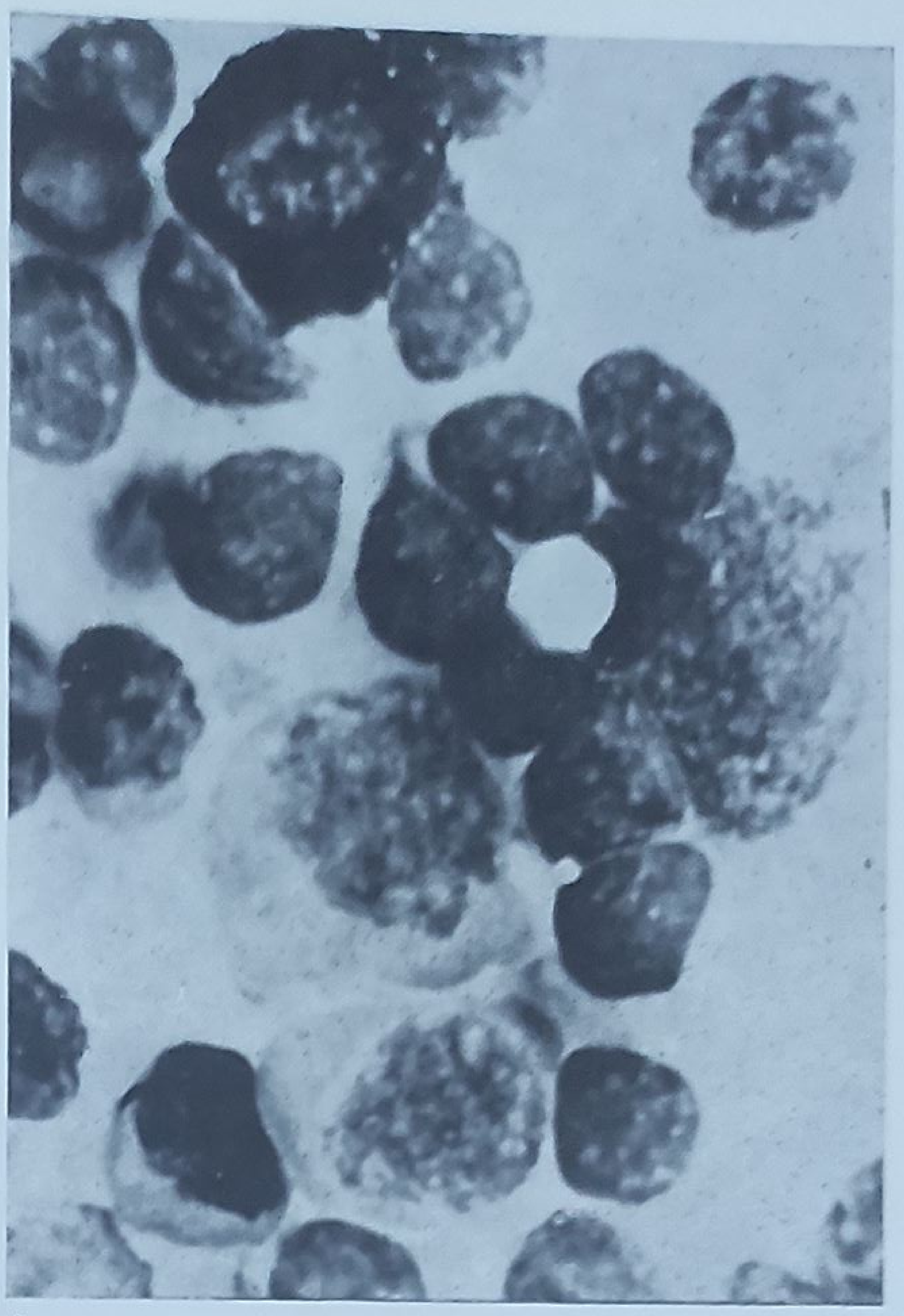


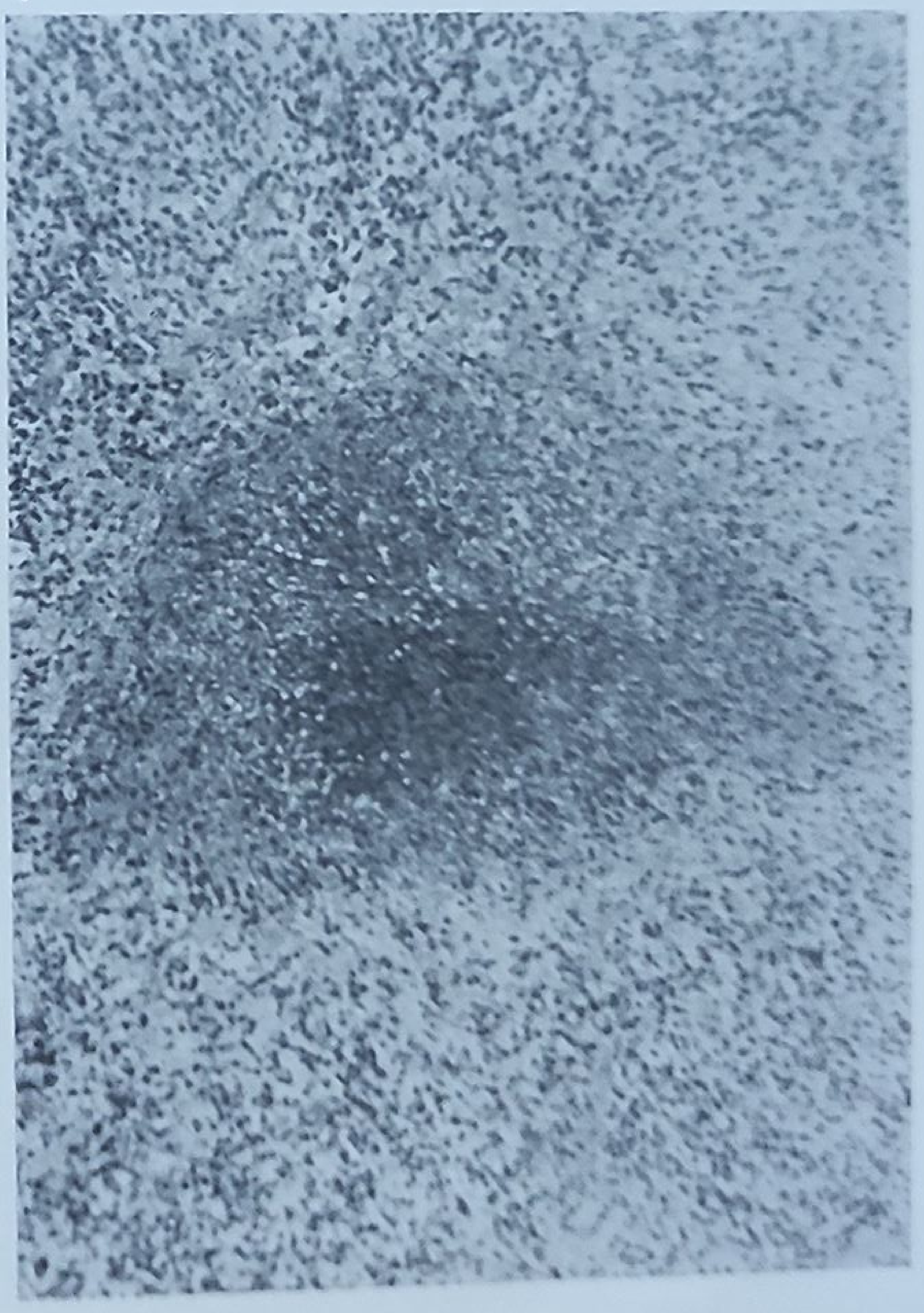
FIG. 58 Mononucleoză infecțioasă. Pleomorfism celular tipic: limfocite, plasmocite, monocite, mitoză.
▼

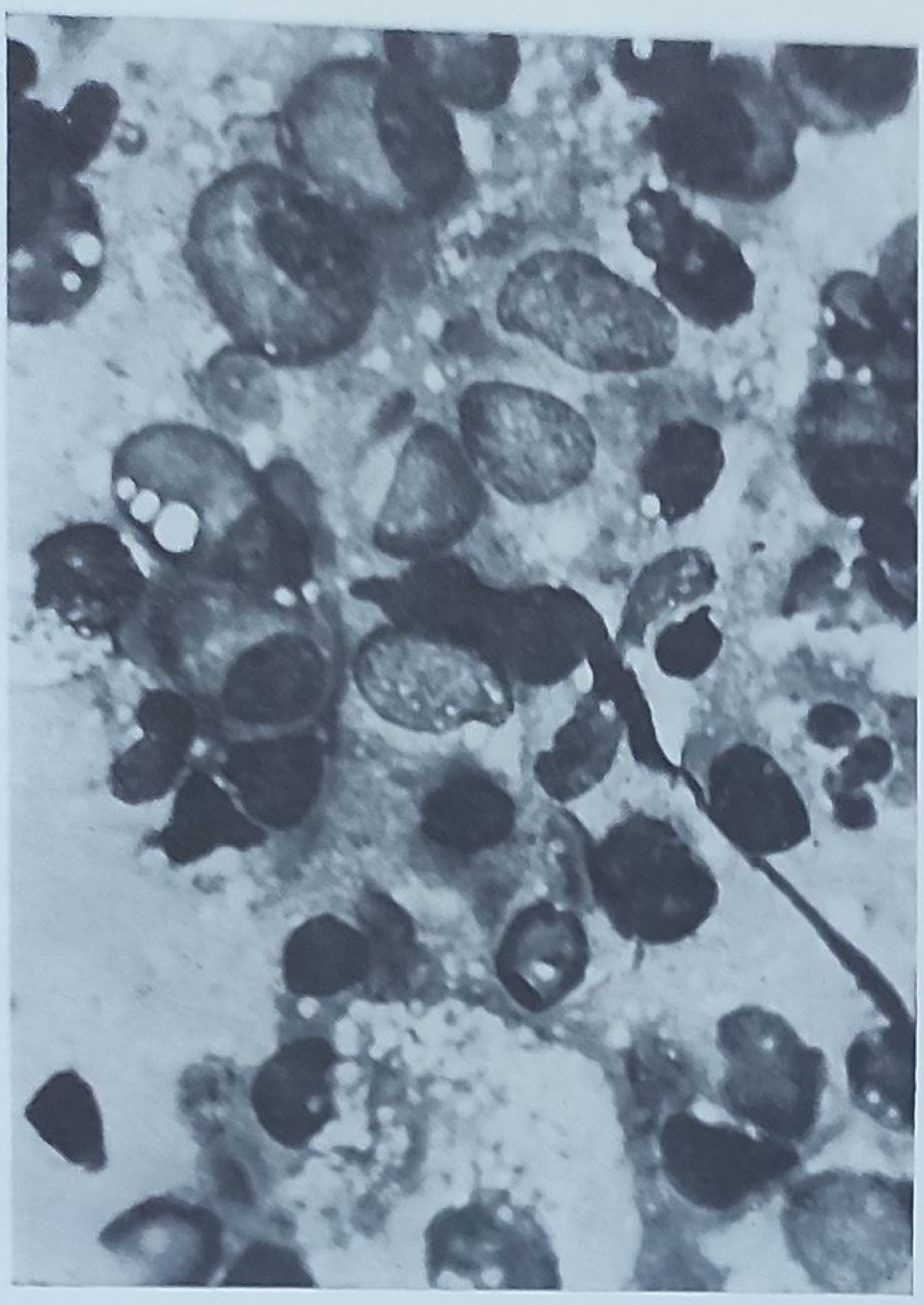




▲
FIG. 59 Rubeolă — hiperplazie de tip inflamator (limfocite, celule reticulare, plasmocite, celule bazofile, mastocit).

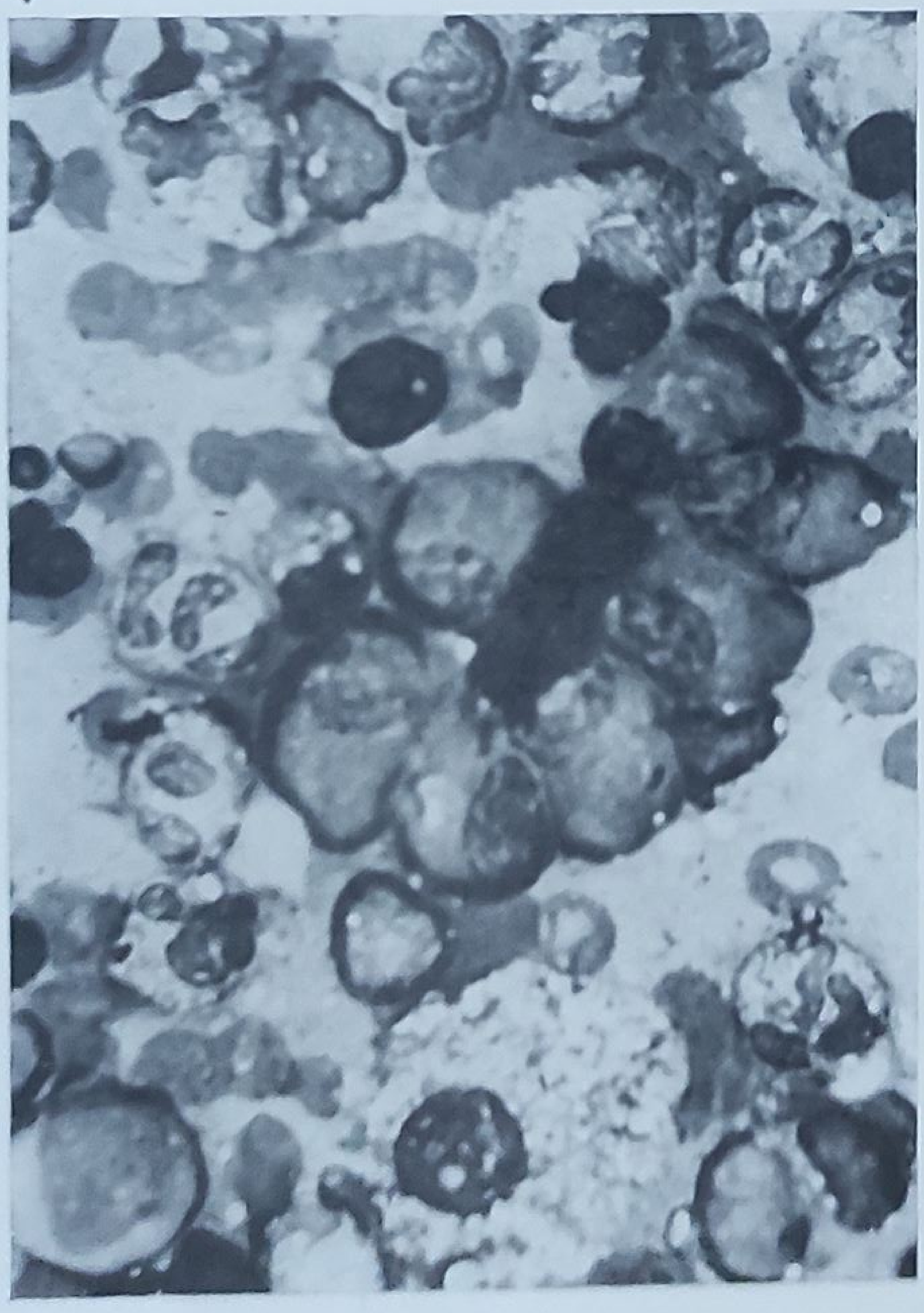
FIG. 60 Boala zgîrieturii de pisică. Hiperplazie de celule histiocitare cu caracter granulomatos și necroză centrală. Prezența de polinucleare la nivelul zonei abcedate, celule epiteloide la periferia acestei zone. H-E, 8×10
▼

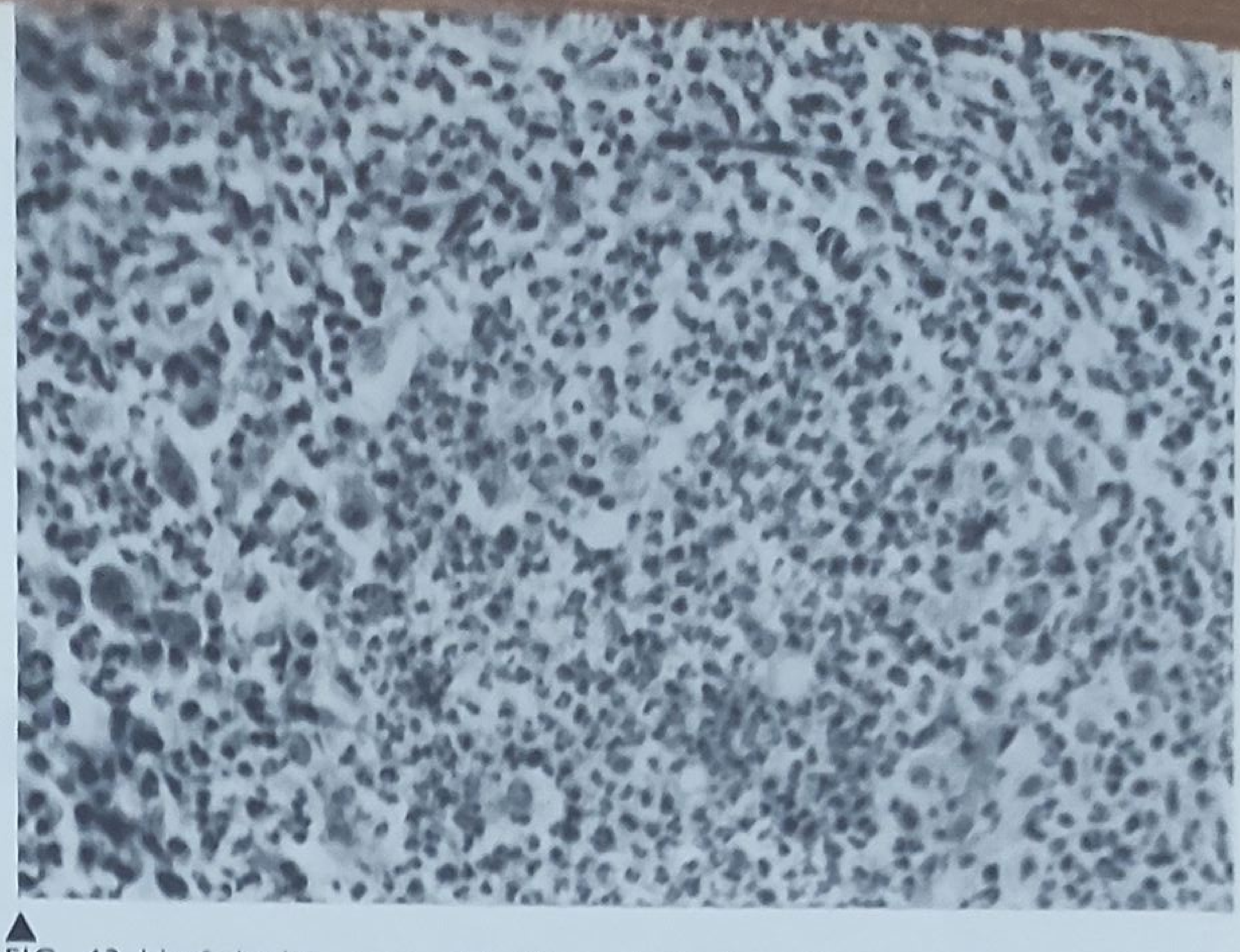




▲
FIG. 61 Boala Nicolas-Favre; plasmocite, histiocite, celulă reticulară spumoasă.

FIG. 62 Boala Nicolas-Favre: numeroase granulocite, majoritatea degranulate sau lizate. Limfocite; plasmocite intacte (vezi și planșele XVI—XVIII).
▼





▲
FIG. 63 Limfadenită supurată. Hiperplazia limfohistiocitară este însoțită de infiltrație cu polimorfonucleare ducînd la constituirea de microabcese. H-A, 20×10

FIG. 64 Infecție cu germeni piogeni. Numeroase granulocite, unele degranulate, și plasmocite.
▼

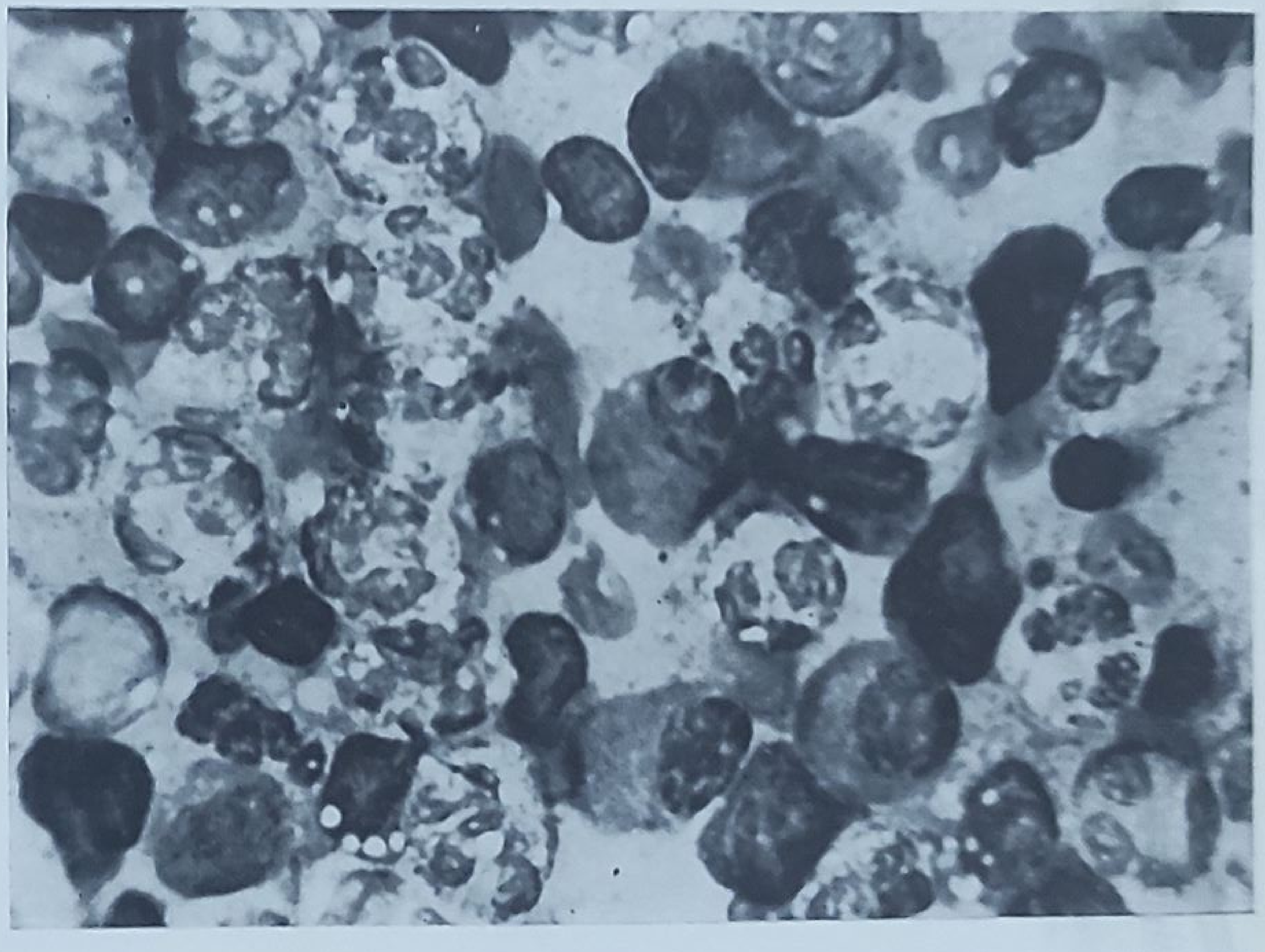
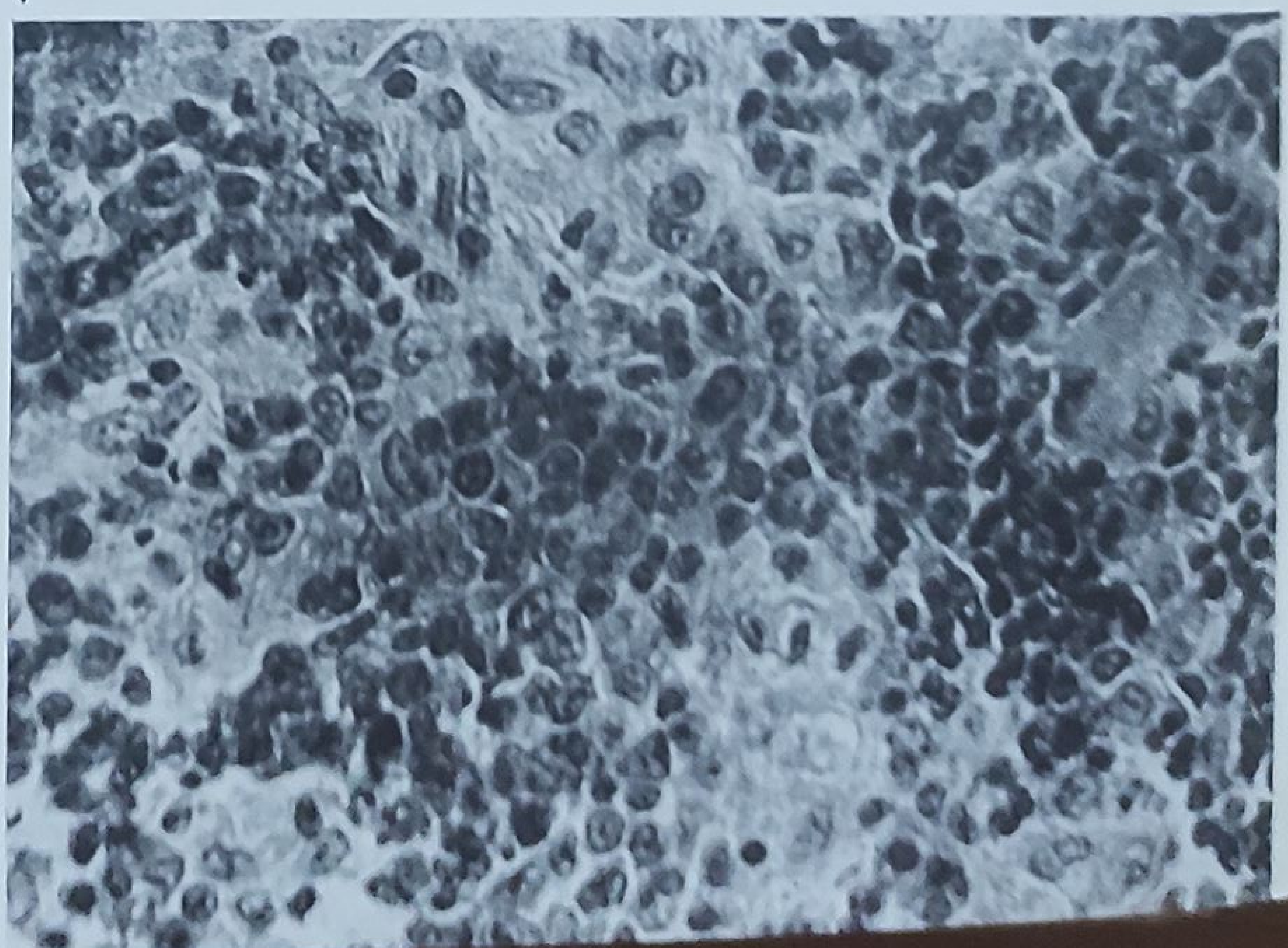


FIG. 65 Bruceloză. Hiperplazie histiocitară cu constituirea de mici noduli epiteloizi. Rare celule gigante multinucleate. H-E, 40×10
▼



fiind foarte rar puşi în evidenţă pe preparatele histologice colorate cu metoda Ziehl, trebuie căutate semne indirecte, în special existenţa unor mici focare de necroză (impregnaţie argentică). În ultimă instanţă, materialul ganglionar extras prin puncţie trebuie însămînţat pe medii de cultură sau inoculat la cobai.

Aceeaşi problemă este ridicată de prezenţa unor rare celule Langhans. Anatomopatologul care lucrează într-un serviciu de cancerologie întîlneşte din cînd în cînd astfel de imagini în ganglionii sateliţi organelor cu tumori, mai ales la pacienţii iradiaţi. Aceste imagini, observate în special în ganglionii axilari sau pelvieni, mai ales după radioterapie, pledează pentru leziuni tuberculoase reactivate după radioterapie.

În formele foarte avansate, întreg ganglionul este transformat într-o masă cazeoasă, conţinută într-o capsulă conjunctivă. Examenul atent al acestei capsule pune în evidenţă celule epiteloide sau celule Langhans, dar nu întotdeauna. Caracteristică tuberculozei, această modificare trebuie interpretată ca atare, mai ales dacă datele clinice şi biologice pledează în acelaşi sens (Fig. 69).

Trebuie totuşi să reamintim că — deşi este atît de caracteristică — singurul criteriu absolut de confirmare a naturii bacilare a leziunii descrise, este izolarea pe culturi sau animale a bacilului tuberculos, mai ales în cazurile contrazise de clinică. În ultimul timp, s-a insistat asupra faptului că leziuni ganglionare identice, rezistente la antibioterapie antituberculoasă, sînt produse, mai ales la copiii mici, de micobacterii netuberculoase.

Citologia ganglionului tuberculos permite stabilirea diagnosticului cu mare certitudine numai cînd sînt prezente elemente celulare ale granulomului tuberculos şi necroza cazeoasă. În celelalte forme, hiperplazice sau de inflamaţie cronică, putem emite unele bănuieli doar cînd găsim focare de necroză incipientă fără granulocite neutrofile şi eventual cu celule epiteloide.

Forma hiperplazică constituie reacţia primordială faţă de infecţia tuberculoasă. Se caracterizează printr-o celularitate abundentă care constă din limfocite şi histiocite (Fig. 70), unele mărite în volum; limfocite de mărimi diferite — adulte şi tinere — şi, mai rar, limfoblaşti (Fig. 71). Uneori se observă şi celule mari clare, cu conţinutul aproape dispărut, probabil celule endoteliale sinusale umflate sau celule pe cale de liză. Celulele plasmatice sînt mai rare. Unii autori nici nu le menţionează. Le-am întîlnit de multe ori, fie dispersate, fie în vecinătatea nodulilor, în număr destul de mare, uneori chiar în prezenţa necrozei. Emitem însă următoarea rezervă: o plasmocitoză excesivă într-un ganglion cu hiperplazie limforeticulară — chiar în prezenţa celulelor epiteloide — nu înseamnă numaidecît tuberculoză, ci mai degrabă un proces de altă natură (inflamatorie, virală, bacteriană ori parazitară). Am văzut cît de des se întîlnesc celulele epiteloide şi chiar şi celulele gigante în astfel de afecţiuni. Nici chiar metastazele carcinomatoase din ganglion nu sînt scutite de prezenta plasmocitelor.

Un început discret de necroză, manifestat prin detritusuri celulare, nuclei liberi şi un fond amorf, se observă şi în forma hiperplazică a tuberculozei. Acest aspect citologic nu este caracteristic numai pentru tuberculoză. Îl putem întîlni în orice alt proces inflamator granulomatos cronic sau orice adenită reactivă nespecifică. Ceea ce ne permite să bănuim etiologia tuberculoasă sînt zonele cu necroză amorfă în care remarcăm resturi celulare şi, în general, lipsa polinuclearelor, lipsa celulelor mari hiperbazofile precum şi, în unele frotiuri, prezenţa celulelor reticulare mari, alungite, cu caracter epiteloid (Fig. 72).

Un alt aspect mai puţin caracteristic este acela al *inflamaţiei cronice*. În adenogramă, predomină limfocitele adulte mici şi mijlocii, uneori cu bazofilia mai evidentă a citoplasmei. Celulele histiocitare sînt prezente fără atipiile din forma hiperplazică (Fig. 73). Faţă de ganglionii de inflamaţie cronică nespecifică, în tuberculoză există totuşi un polimorfism limforeticular şi, uneori, se întîlnesc şi discrete şi disparate focare de necroză.

Evoluţia acestor tipuri de leziuni se face, fie spre vindecare, printr-un proces de fibroză, fie spre cazeificare. Şi într-un caz şi în celălalt, prin coloraţia Ziehl-Nielsen, pot fi puşi uneori în evidenţă bacili Koch.

Tuberculoza foliculară prezintă un ansamblu celular extrem de caracteristic, aşa că diagnosticul nu lasă nici un dubiu. Elementul de bază este granulomul tuberculos constituit din celule epiteloide, celule gigante Langhans, micronoduli limfoizi, conglomerate celulare şi necroză (Fig. 74). Acest complex lezional (integral sau numai părţi constitutive ale lui) apare în ganglionii în care persistă încă hiperplazia limforeticulară sau procesul de inflamaţie cronică din stadiul de debut. Necroza este şi ea prezentă în focare în grad variat dar nu prea avansată, aşa încît permite recunoaşterea celulelor mai puţin alterate.

Elementele constitutive ale tuberculozei foliculare pot fi surprinse uneori într-un singur cîmp microscopic. În figura 82 se observă, în centrul cîmpului, o zonă de necroză incipientă care traversează longitudinal frotiul, zonă în care se disting celulele epiteloide caracteristice. În marginea cîmpului e vizibilă o celulă gigantă, iar în centru doi noduli limfoizi. Acest ansamblu este înconjurat în întregime de celule limfatice. Celulele epiteloide (Fig. 75) au o structură şi aşezare caracteristică. Micronodulii sînt formaţi exclusiv din limfocite mici şi din cîteva celule reticulare normale (Fig. 76). Adeseori, întîlnim conglomerate polimorfe,

formate din limfocite, celule reticulare mari, celule plasmatice, detritusuri. Aceste aglomerări se întîlnesc, de obicei, pe un fond de necroză amorfă (Fig. 77). Pe frotiuri, celula gigantă Langhans se găseşte mai rar decît în secţiunile histologice şi în orice caz nu în forma ei caracteristică (Fig. 78). Natura, origina şi aspectul ei au fost discutate în altă parte (pag. 40).

Necroza şi, în ultima instanţă, *cazeificarea* ganglionului tuberculos constituie încă o formă a tuberculozei ganglionare. Trecerea spre necroză cazeoasă se face treptat. În frotiu apar, din loc în loc, zone cu substanţă amorfă în cuprinsul cărora populaţia celulară limfocitară se răreşte. În această masă necrotică, apar destul de des resturi celulare şi corpusculi nucleari mici, rotunzi. Necroza se întîlneşte în grade variate în toate stadiile de evoluţie ale procesului tuberculos: dacă leziunea se vindecă, necroza poate să dispară, la fel cum poate să se intensifice şi să se extindă la întreg ganglionul dacă leziunea progresează. Ceea ce caracterizează necroza în afară de cazul infecţiei supraadăugate este lipsa polinuclearelor şi a supuraţiei microbiene. În mijlocul masei amorfe, formată din mici grunji de nuanţe diferite — roşietici, albăstrui, violeţi — se întîlnesc rare celule lizate care pot fi identificate destul de greu (Fig. 79).

Stadiul final al necrozei tuberculoase îl constituie cazeificarea şi ramolismentul ganglionului. În acest caz, nu se extrage din ganglion decît o magmă semilichidă, grunjoasă sau puriformă, fără nici un conţinut celular.

Sarcoidoza (limfogranulomatoza Besnier-Boeck-Schaumann)

Această boală, cu patogeneză încă neelucidată, se leagă de tuberculoză prin problemele de diagnostic diferenţial pe care le ridică leziunea histologică (singurul criteriu sigur al diagnosticului).

Leziunile interesează cu predilecţie ganglionii, plămînii şi pielea; diagnosticul se stabileşte de cele mai multe ori prin examenul histologic al unui ganglion.

Leziunea caracteristică constă dintr-o granulomatoză epiteloidă necazeificată, însoţită de prezenţa unor celule gigante de corp străin sau celule Langhans şi, uneori, a unor incluziuni (asteroizi sau corpusculi Schaumann).

În formele tipice, se întîlnesc numeroşi noduli rotunzi sau ovoizi, alăturaţi. Nodulii sînt formaţi din celule epiteloide, foarte asemănătoare celor din foliculul tuberculos. De multe ori, în centrul nodulului, se întîlnesc una sau mai multe celule gigante de dimensiuni mari (peste 50 microni), în general acestea sînt mai mari decît cele din tuberculoză, conţinînd mai mulţi nuclei. După cum aceşti nuclei sînt aşezaţi mai la periferie sau mai central, celulele gigante seamănă cu celulele Langhans sau cu celulele de corp străin. La periferia nodulului există o hiperplazie de fibre reticulare care se colagenizează. În centrul nodulului nu se produce necroză, ceea ce se poate demonstra şi prin impregnarea argentică a fibrelor reticulare care nu apar întrerupte (Fig. 80, 81).

Nodulii sînt de obicei asociaţi, se ating prin marginile lor şi înlocuiesc pe întinderi mari ţesutul limfoid.

Schaumann a descris prezenţa, în citoplasma celulelor gigante, a trei categorii de incluzii care se întîlnesc însă destul de rar. Corpusculii Schaumann apar sub forma unor granulaţii calcare, rotunde, cu structură concentrică de 25—40 microni. Corpusculii stelaţi sau asteroizi au forma unei vacuole clare, cu centrul opac, de unde pleacă raze, realizînd aspectul unei stele. Există şi granulaţii clare, veziculare, în formă de ciorchine, reprezentînd incluzii grăsoase, impregnate uneori cu calciu (Fig. 82).

Diagnosticul diferenţial cu tuberculoza rezultă din forma mult mai regulată a nodulilor, lipsa cazeificării, fibroza periferică, caracterul celulelor gigante şi — eventual — prezenţa incluziilor Schaumann. Toate aceste criterii trebuie confirmate prin simptomatologia clinică şi probele biologice.

Pentru diagnosticul sarcoidozei, se utilizează testul Kveim: inocularea subcutanată la animalul de laborator a unui extract de leziune sarcoidozică care reproduce histologic leziunea. Nu toţi cercetătorii sînt de acord cu specificitatea testului. S-a recomandat de asemenea biopsia musculară, muşchiul fiind destul de frecvent interesat în sarcoidoză şi numai — excepţional — în tuberculoză. Împrejurările în care, din leziuni tipice de sarcoidoză, s-au izolat bacili tuberculoşi, subliniază încă o dată importanţa confruntării diagnosticului histologic cu datele clinice şi biologice.

Citologia se caracterizează mai ales prin prezenţa celulelor epiteloide dispuse sub formă de benzi alungite, dar şi în formă de grupuri limitate la cîteva celule. Celulele gigante de tip Langhans sînt foarte rare sau lipsesc. Multe din ele conţin incluziuni citoplasmice nespecifice, corpi Schaumann, corpi asteroizi sau vacuole. Restul populaţiei celulare, destul de sărace, este formată mai ales din limfocite şi foarte rare celule reticulare. Necroza lipseşte aproape cu desăvîrşire, iar fibroza este accentuată. Aceste două caracteristici constituie două elemente importante de diferenţiere faţă de tuberculoză.

Sifilisul

Diagnosticul unei adenopatii sifilitice este dificil: în general anatomopatologii, ca şi clinicienii dealtfel, nu se gîndesc la sifilis decît cînd există leziuni clinice caracteristice sau reacţii serologice pozitive, cînd de fapt biopsia nu mai este necesară. Totuşi, în unele cazuri de adenopatii, în care observatorul este impresionat de numărul mare de plasmocite şi de intensitatea leziunilor vasculare, chiar dacă tabloul histologic nu este caracteristic, este indicat să se ceară examenul de laborator în sensul diagnosticării unei infecţii sifilitice. Aceasta, cu atît mai mult, cu cît — în ultimul timp — în întreaga lume, se constată o recrudescenţă a incidenţei infecţiilor sifilitice.

Adenopatiile pot să apară în oricare perioadă a infecţiei, mai frecvent însă în perioada primară şi secundară.

În formele recente, ganglionii prezintă o hiperplazie limforeticulară difuză: centri germinali sînt măriţi, prezentînd mitoze mai numeroase, coroana limfocitară e hipertrofiată, endoteliile sinusale sînt hiperplaziate şi hipertrofiate, iar în capilare se întîlnesc numeroase macrofage şi limfocite. Multe macrofage conţin resturi celulare fagocitate.

În acest tablou necaracteristic, două semne caracteristice ne pot atrage atenţia asupra unei eventuale infecţii sifilitice: (1) o abundenţă de plasmocite, de multe ori aglomerate în grămezi sau dispuse perivascular şi (2) prezenţa unor exprimate leziuni vasculare (la nivelul capsulei sau a septurilor fibroase, precum şi în plin ţesut limfoid, există o înmulţire a vaselor sanguine în special de tip arteriolar şi capilar). Endoteliul acestor vase este umflat, turgescent, avînd tendinţa să obstrueze lumenul care de multe ori este trombozat; peretele vascular apare fibrozat, îngroşat, fibroza iradiază în jurul vasului care este de obicei înconjurat de manşoane de plasmocite. În acest fel, capsula, ca şi septurile sau ţesutul conjunctiv din regiunea hilului, se îngroaşe, iar ganglionul prezintă o tendinţă la fibrozare. Aceste modificări, ca şi edemul dealtfel, explică duritatea ganglionilor sifilitici (Fig. 83). În aceste stadii, un diagnostic de certitudine se face prin punerea în evidenţă a treponemelor (prin impregnări cu nitrat de argint după metoda Levaditi). Microbii apar în număr apreciabil în sinusul subcortical sau în jurul vaselor.

În cazuri mai avansate, apariţia unor zone de necroză, înconjurate de celulele epiteloide şi celule gigante de tip Langhans, poate simula o tuberculoză. Prezenţa, şi în aceste cazuri, a unei abundente infiltraţii plasmocitare şi mai ales a hiperplaziei şi leziunilor vasculare impune examinări complimentare în direcţia sifilisului.

Alteori, hiperplazia limforeticulară exprimată simulează un limfom malign, un limfom gigantofolicular Brill Symmers, care este infirmat de reacţiile serologice pozitive. Boala Hodgkin intră în discuţie numai cînd apar celule mari, amintind celulele Sternberg. În asemenea cazuri se impune confruntarea atentă a datelor histologice cu cele clinice şi de laborator (Fig. 84, 85).

În stadiul actual al mijloacelor de diagnostic şi tratament, este preferabil să exagerăm în direcţia depistării unui sifilis ocult decît să tratăm ca limfom malign un pacient ale cărui modificări ganglionare ne sugerează şi această boală.

Există o mare discordanţă între aspectele variate ale leziunilor histologice din lues (aspect de limfadenită reactivă, limfom gigantofolicular, leziuni foliculare tuberculoide) şi cele citologice care, în general, se aseamănă cu aspectele întîlnite în adenitele reactive hiperplazice, asociate cu elementele celulare ale leziunilor nodulare. De aceea, frotiul din ganglionul sifilitic are o varietate mare de celule şi un aspect cît se poate de polimorf (Fig. 86—91): o densitate mare a populaţiei celulare cu limfocite adulte şi tinere, nucleolate, histiocite, celule monocitoide cu nucleii incurbaţi, numeroase celule mari hiperbazofile, frecvente mitoze în faze diferite, celule reticulare mari cu nucleii ovoizi, cu citoplasmă abundentă, acidofilă, cu sau fără activitate macrofagă, celule epiteloide şi gigante care, întîlnite într-un alt context celular, pot crea uneori confuzii cu tuberculoza, mai ales la examenul histologic. Într-unul din cazurile observate, cu diagnostic histologic de limfom gigantofolicular sau în altul cu diagnostic de tuberculoză foliculară, frotiul obţinut prin puncţie conţinea toate elementele caracteristice limfadenitelor hiperplazice într-o exuberanţă rar întîlnită, în totală contradicţie cu examenul histologic. Oricum însă prezenţa cîtorva grupe de celule epiteloide nu este de natură să pună în încurcătură un citolog versat nici chiar în cazul formelor în care tuberculoza se prezintă ca o limfadenită reactivă.

Lepra

În lepră, ganglionii constant interesaţi prezintă modificări microscopice specifice care diferă întrucîtva în funcţie de forma clinică a bolii — tuberculoidă sau lepromatoasă.

În forma tuberculoidă, cu evoluţie lentă şi intradermoreacţie intens pozitivă în ganglionii sateliţi leziunilor cutanate, se constată o hiperplazie de celule epiteloide concomitent cu prezenţa de celule gigante. Celulele gigante multinucleate amintesc celulele Langhans din tuberculoză. În jurul conglomeratelor de celule epiteloide, există

numeroase plasmocite şi mastocite dispuse predominant perivascular. Uneori celulele epiteloide şi celulele Langhans sînt înconjurate de o coroană limfocitară, mimînd un folicul tuberculos; nu se întîlneşte însă cazeificare. Mai rar aspectul leziunii este asemănător cu cel întîlnit în sarcoidoză.

În cazurile în care ganglionul prezintă o simplă hiperplazie reticulară difuză, diagnosticul se stabileşte prin evidenţierea bacilului Hansen cu ajutorul coloraţiei Ziehl-Nielsen după metoda Baumgarten: se colorează secţiunea, la rece, cu fuxină fenicată Ziehl, se diferenţiază cu alcool azotic 10% şi se recolorează cu albastru de metilen. Dintre acidorezistenţi, singur bacilul leprei rezistă acestui procedeu.

În forma lepromatoasă, cu evoluţie mai rapidă şi leziuni nervoase, pe lîngă intradermoreacţie negativă, apare leziunea ganglionară specifică. Întreg ganglionul este interesat de o reacţie reticulară foarte exprimată. Celulele hiperplaziate au un aspect caracteristic fiind mari şi conţinînd numeroase vacuole clare în care se pot pune în evidenţă (prin coloraţia citată) numeroşi bacili sub formă de bastonaşe paralele, aranjate în agregate asemănătoare pachetelor de ţigări. Aceste macrofage hipertrofiate, spumoase, se numesc celule leproase. Pot apare şi celule gigante multinucleate, de tip Langhans, dar — în general — nu se întîlneşte organizarea foliculară a leziunii şi nici necroza cazeoasă.

În leziunile mai vechi, membrana celulelor leproase se poate rupe, conţinutul revărsîndu-se în interstiţiu. Contopirea mai multor celule de acest fel pe cale de dezintegrare dă naştere unor spaţii rotunde, conţinînd picături de grăsime şi numeroşi bacili acidorezistenţi, formaţiuni numite globi leproşi care atrag imediat atenţia asupra naturii leziunii.

LIMFADENITE MICOTICE

La latitudinea noastră geografică, micozele sînt boli rare deşi în ultimii ani au devenit mai frecvente, atît în urma aplicării, pe scară largă, uneori prea largă, a tratamentului cu antibiotice, cît şi în urma intensificării circulaţiei pe suprafaţa globului (ultimul caz de micoză diagnosticat în laboratorul nostru era o femeie care se întorsese de cîteva luni din sudul Statelor Unite).

În general, ciupercile determină limfadenite subacute sau cronice, ce duc de obicei la supuraţii şi fistule. Apariţia de noduli epiteloizi şi de celule gigante de tip Langhans poate da loc la confuzie cu tuberculoza. Tendinţa la supuraţie, apariţia de puroi cu polinucleare, precum şi prezenţa a numeroase leucocite eozinofile permit un diagnostic diferenţial. Uneori, eozinofilia şi prezenţa celulelor reticulare mai mari aduce în discuţie o limfogranulomatoză Hodgkin. Şi în aceste cazuri, caracterul subacut al leziunii, infiltraţia uneori difuză cu leucocite a ganglionului, tendinţa la supuraţie şi lipsa celulelor Reed-Sternberg tipice permit diagnosticul.

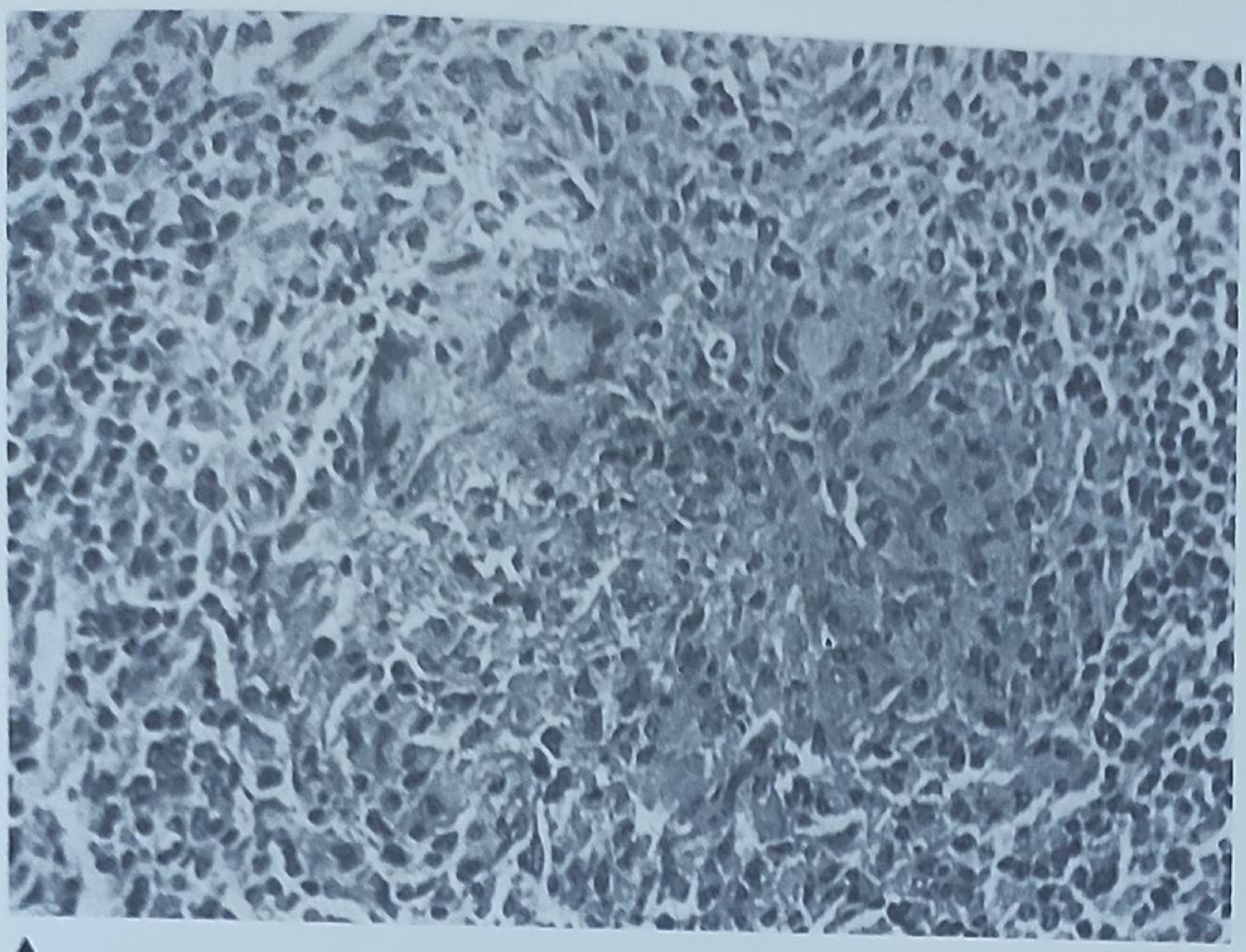
Certitudinea este dată de punerea în evidenţă a ciupercii pe secţiuni. Miceliul micotic apare uneori pe o simplă coloraţie cu hematoxilină-eozină, aşa cum se întîmplă în actinomicoză. De cele mai multe ori însă sînt necesare coloraţia PAS sau impregnarea argentică Gomori care pot pune în evidenţă elementele micotice. Cu aceste metode, se poate diagnostica, uneori cu precizie, alteori cu mare probabilitate, natura ciupercii care a produs leziunea.

Astfel, în *actinomicoză*, pe lîngă aspectul macroscopic sugestiv (prezenţa de abcese al căror puroi conţine granulaţii galbene ca de sulf), punerea în evidenţă a unui granulom abcedat, centrat de structuri miceliene, asigură diagnosticul. La nivelul centrului necrotic supurativ, se constată prezenţa miceliului menţionat care apare ca o formaţiune policiclică, intens hematoxilinofilă, la periferia căreia, cu un microscop cu obiectiv puternic, se observă terminaţii în formă de măciucă. În jurul zonei de supuraţie, există o proliferare de celule epiteloide, prezentînd adeseori citoplasma încărcată cu picături de grăsime (celule xantomatoase); se pot întîlni şi celule gigante multinucleate. Capsula ganglionului apare de obicei îngroşată, de multe ori nemaiputîndu-se recunoaşte structura ganglionului care apare remaniat, fibros (Fig. 92, 93).

În unele forme de *histoplasmoză* (observată — prima dată la noi în ţară — de A. Mureşan), se observă, în ganglioni, noduli histiocitari, cu zone de necroză şi abcedare centrală. Citoplasma celulelor histiocitare este încărcată cu elemente fungice care apar ca mici granule cu diametrul de 1—2 microni, înconjurate de o aureolă clară. Ele se colorează cu PAS sau Gomori, spre deosebire de toxoplasme sau leishmanii (Fig. 94).

În *blastomicoză*, la nivelul unui granulom pseudotuberculos abcedat, levura se pune în evidenţă în citoplasma celulelor gigante de tip Langhans, dar şi în cea a celulelor reticulare hipertrofiate; ea apare sub formă de corpusculi rotunzi, cu dublu contur, care se colorează cu PAS sau se impregnează cu Gomori.

Boală foarte rară, *coccidioza* produce foliculi pseudotuberculoşi în care celulele Langhans au ciuperci în citoplasmă sub forma unor corpusculi rotunzi cu contur dublu, conţinînd mai mulţi spori rotunzi; negativă la hematoxilină-eozină, ciuperca se colorează cu PAS.



▲ **FIG. 66** Folicul tuberculos epiteloid. Prezența de celule gigante Langhans. Necroză cazeoasă redusă în centru, coroană limfoplasmocitară la periferie. H-E, 20×10

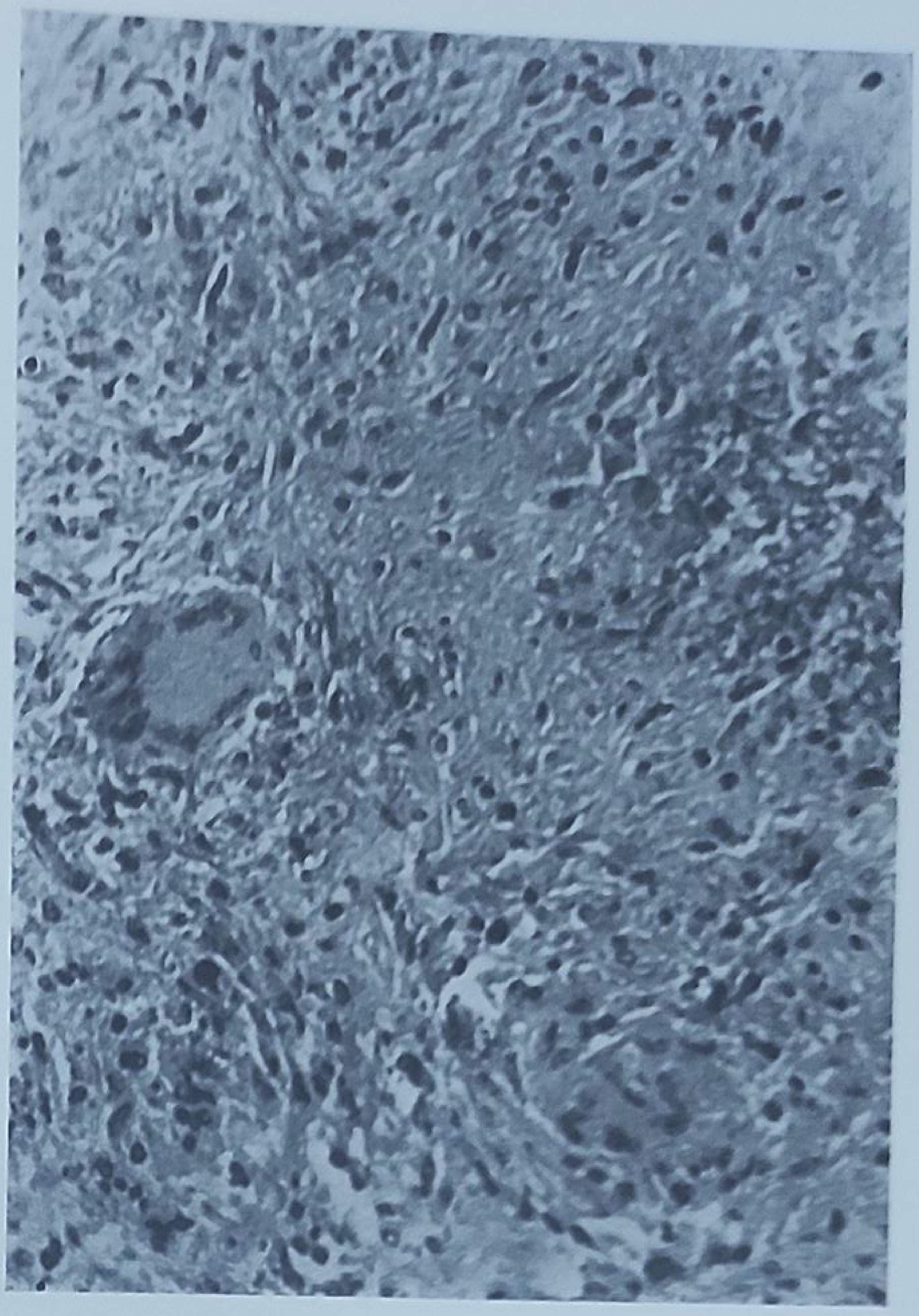
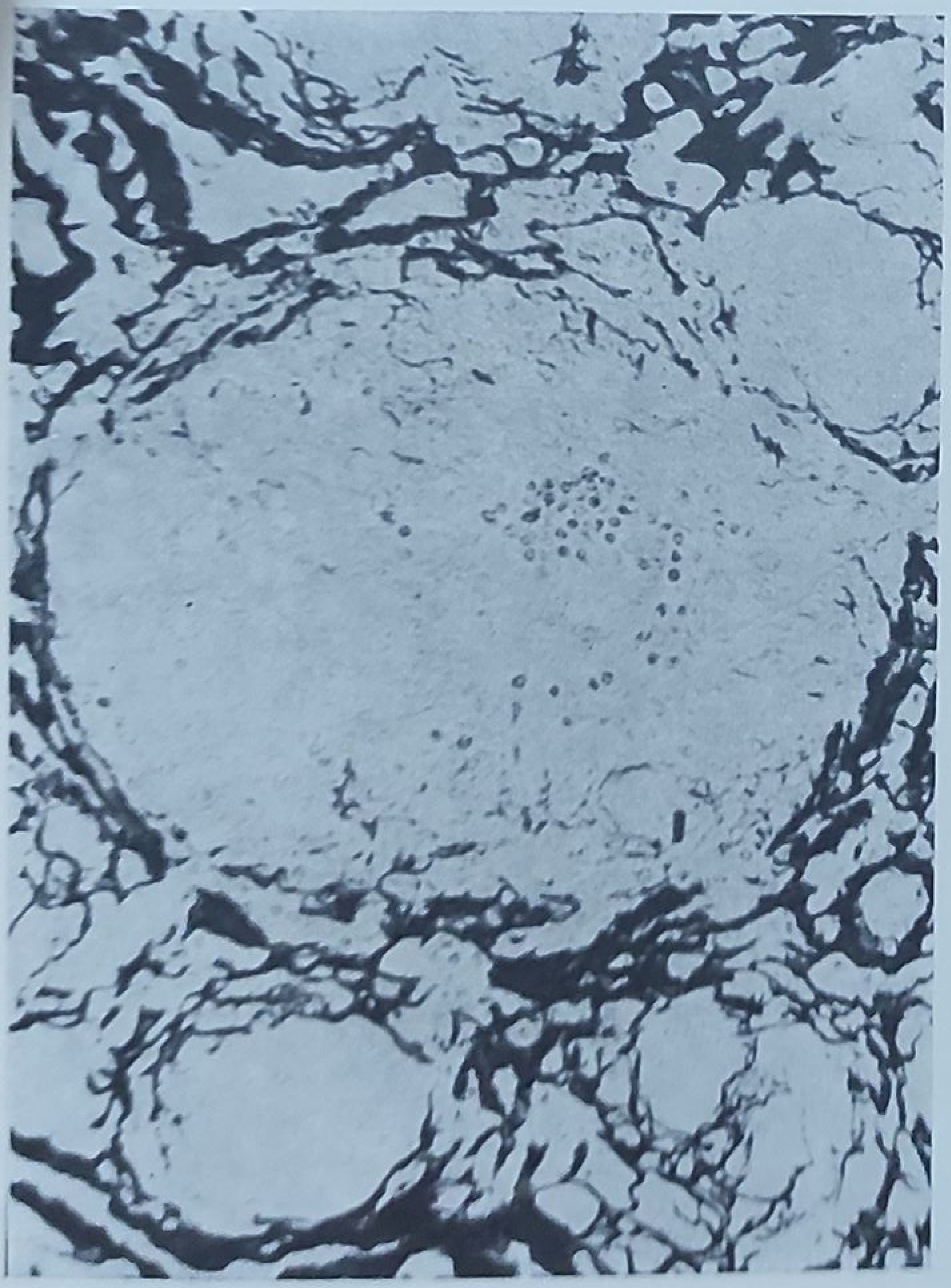


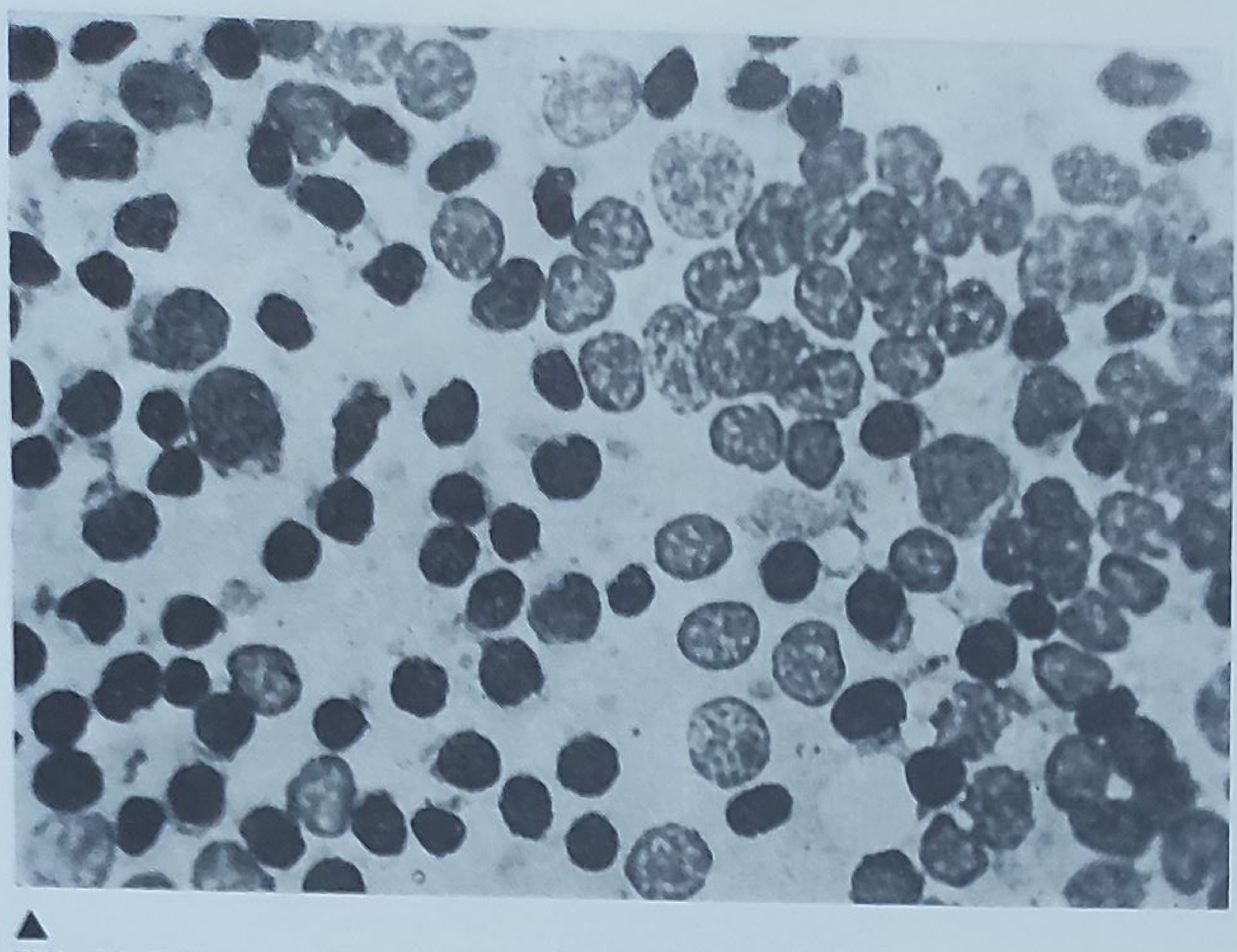
FIG. 67 Folicul tuberculos cazeos. Necroză caracteristică în centru, celule Langhans și epiteloide la periferie. H-E, 20×10 ▶



◀ **FIG. 68** Necroza rețelei de reticulină la nivelul foliculilor tuberculoși. Impregnație argentică Gomori. 8×10

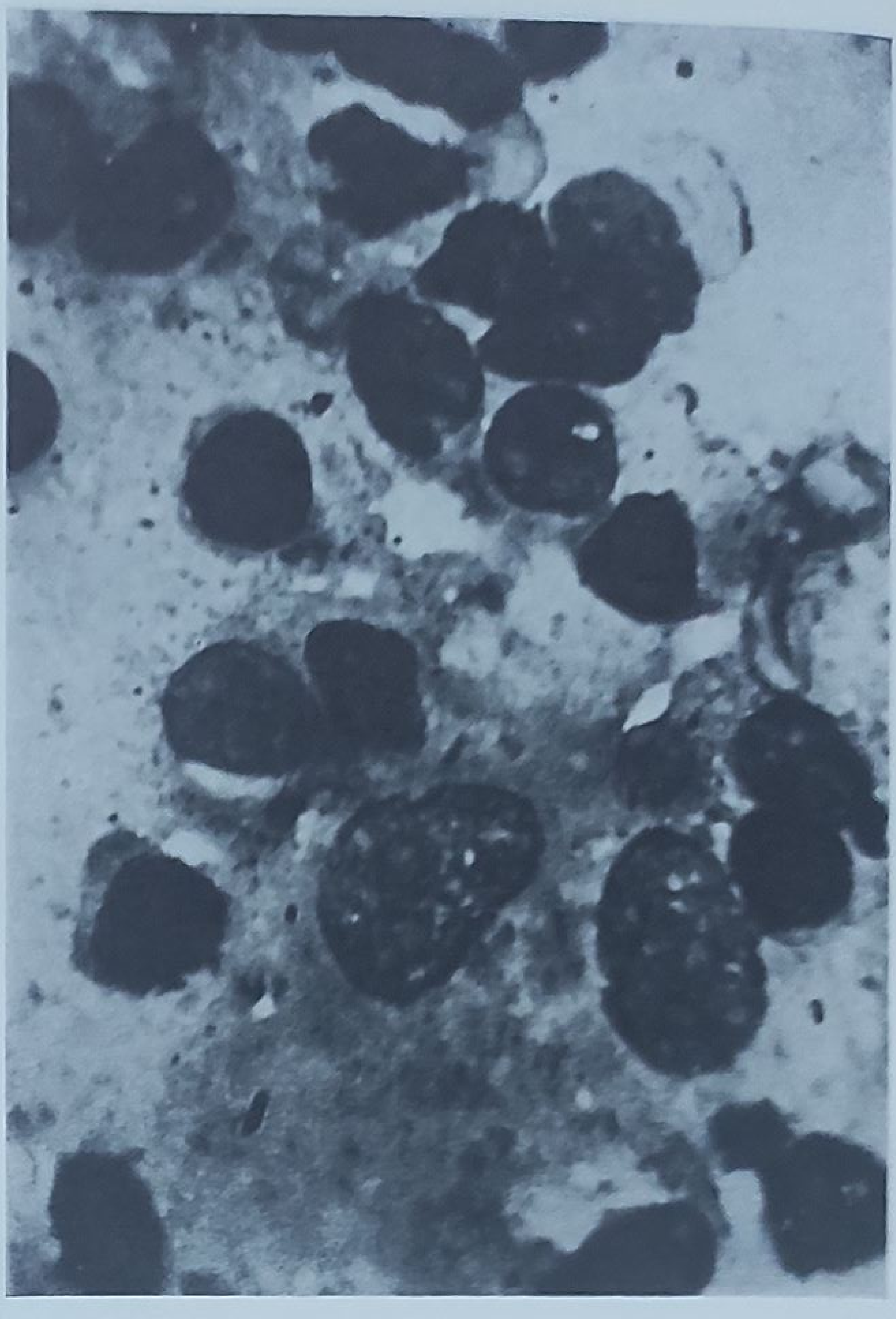
FIG. 69 Necroză cazeoasă masivă ajungînd pînă la nivelul capsulei ganglionare. Caracterele citologice ale foliculului tuberculos mai puțin evidente. H-E, 8×10 ▼

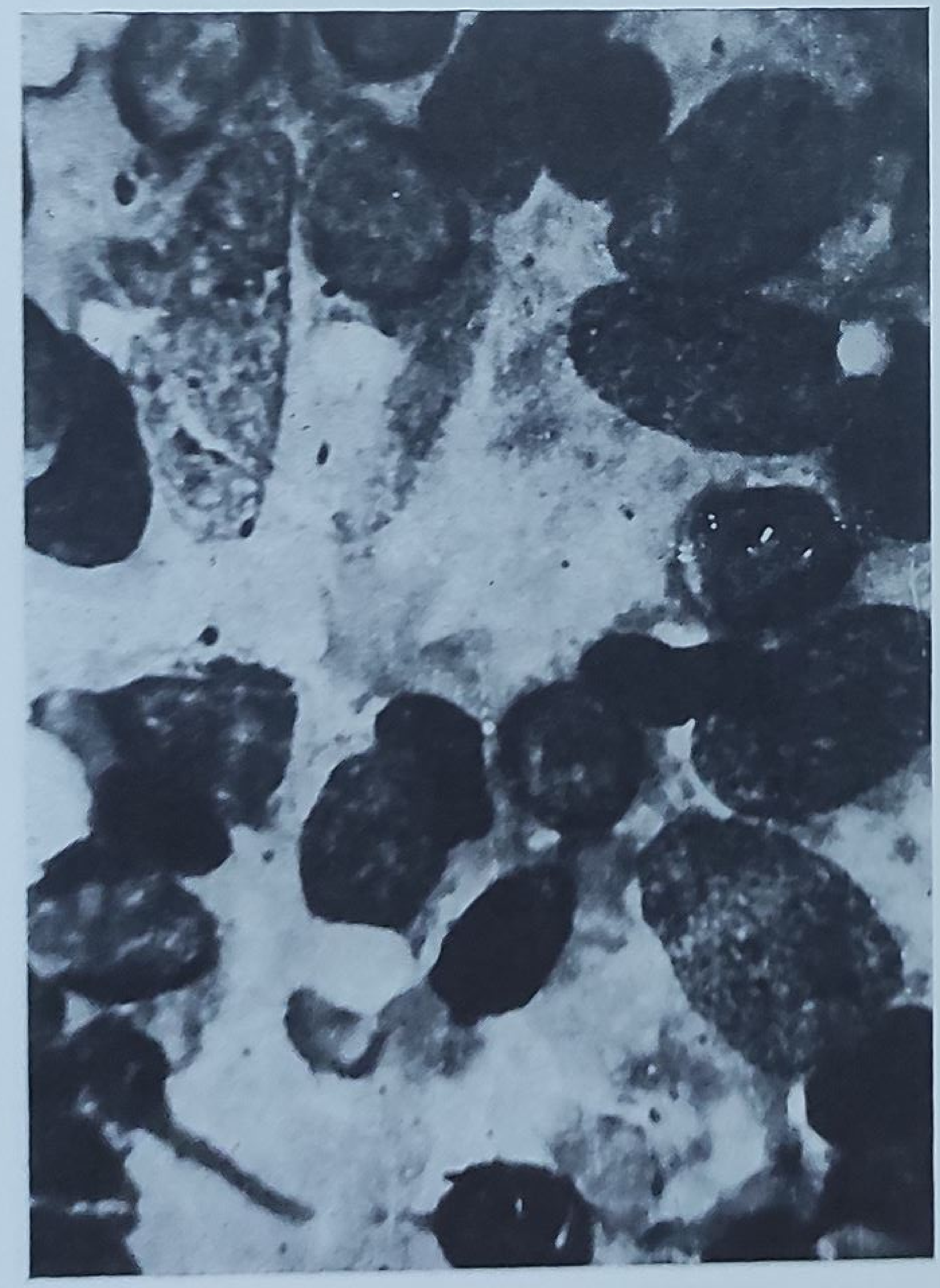




▲
FIG. 70 Tuberculoză ganglionară, formă hiperplazică. Celule reticulare și limfocite.

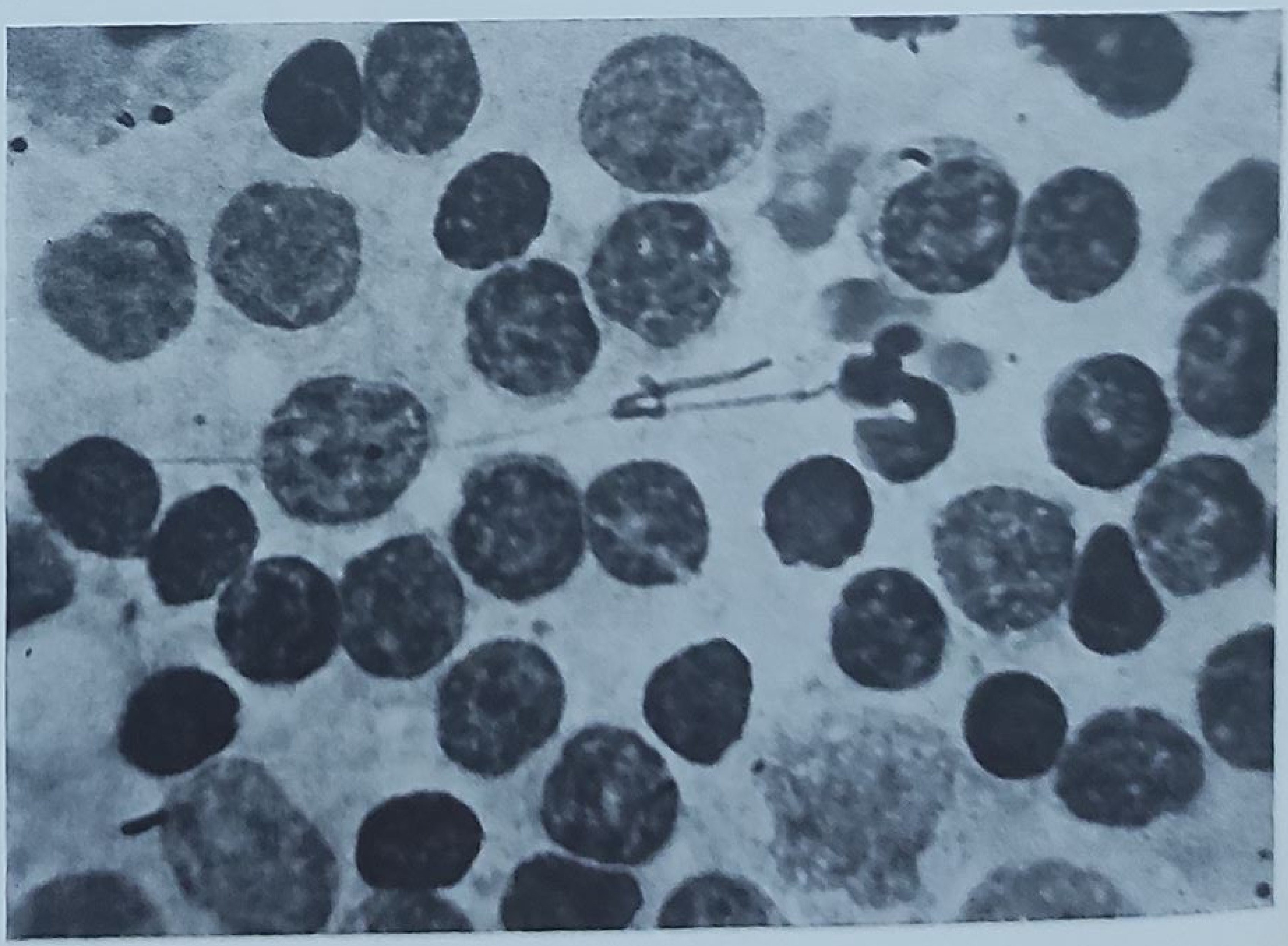
FIG. 71 Idem. Limfocite mari și celulă macrofagă cu citoplasma acidofilă. ▶

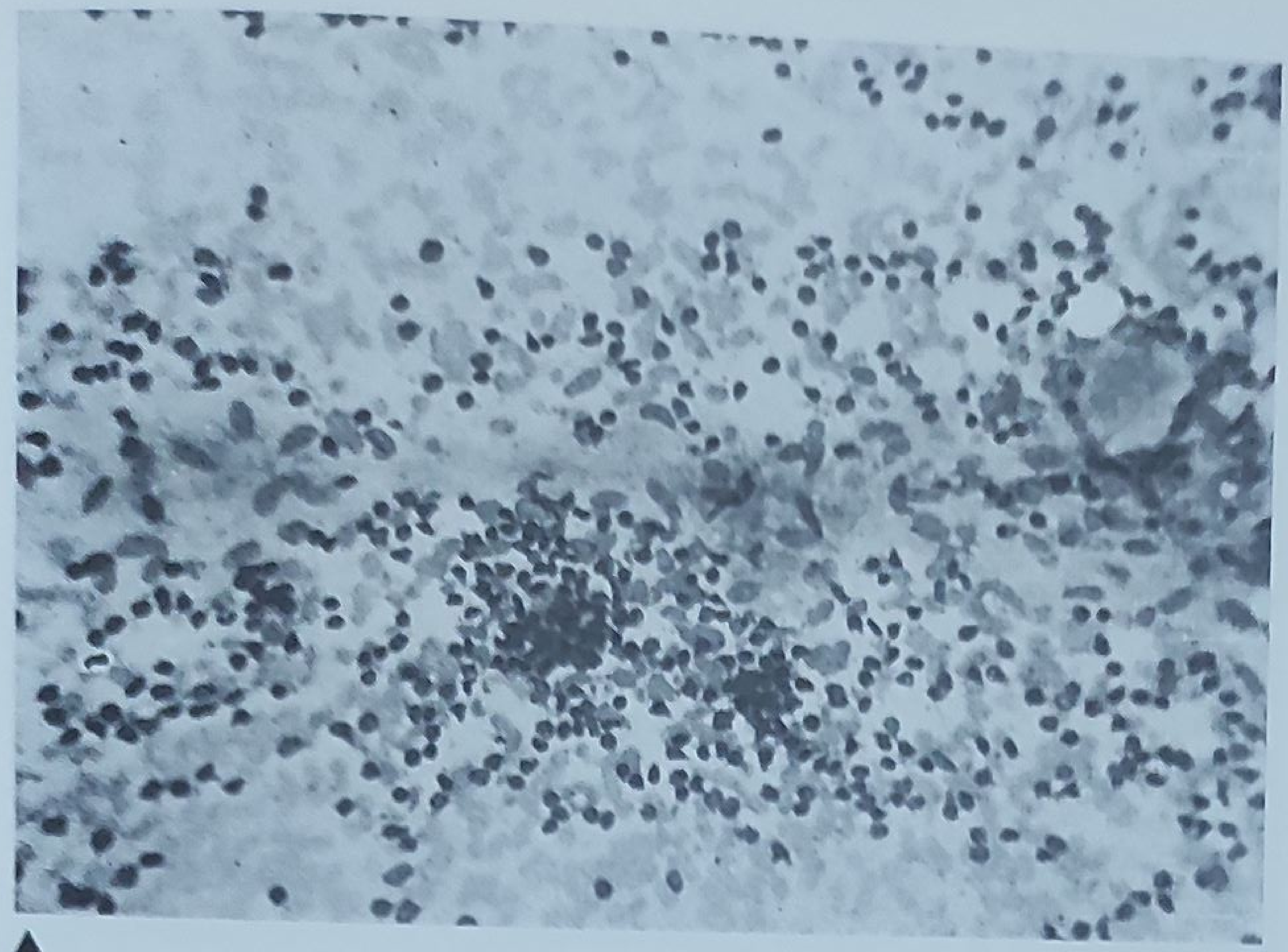




◀ FIG. 72 Idem. Zonă cu fond de necroză. Numeroase celule histiocitare mari, ovoide.

FIG. 73 Idem. Aspect de inflamație cronică: limfocite de diferite vîrste.
▼





▲ FIG. 74 Tuberculoză foliculară. Privire de ansamblu: celule epiteloide, celulă gigantă, noduli limfocitari, zonă discretă de necroză, limfocite dispersate.

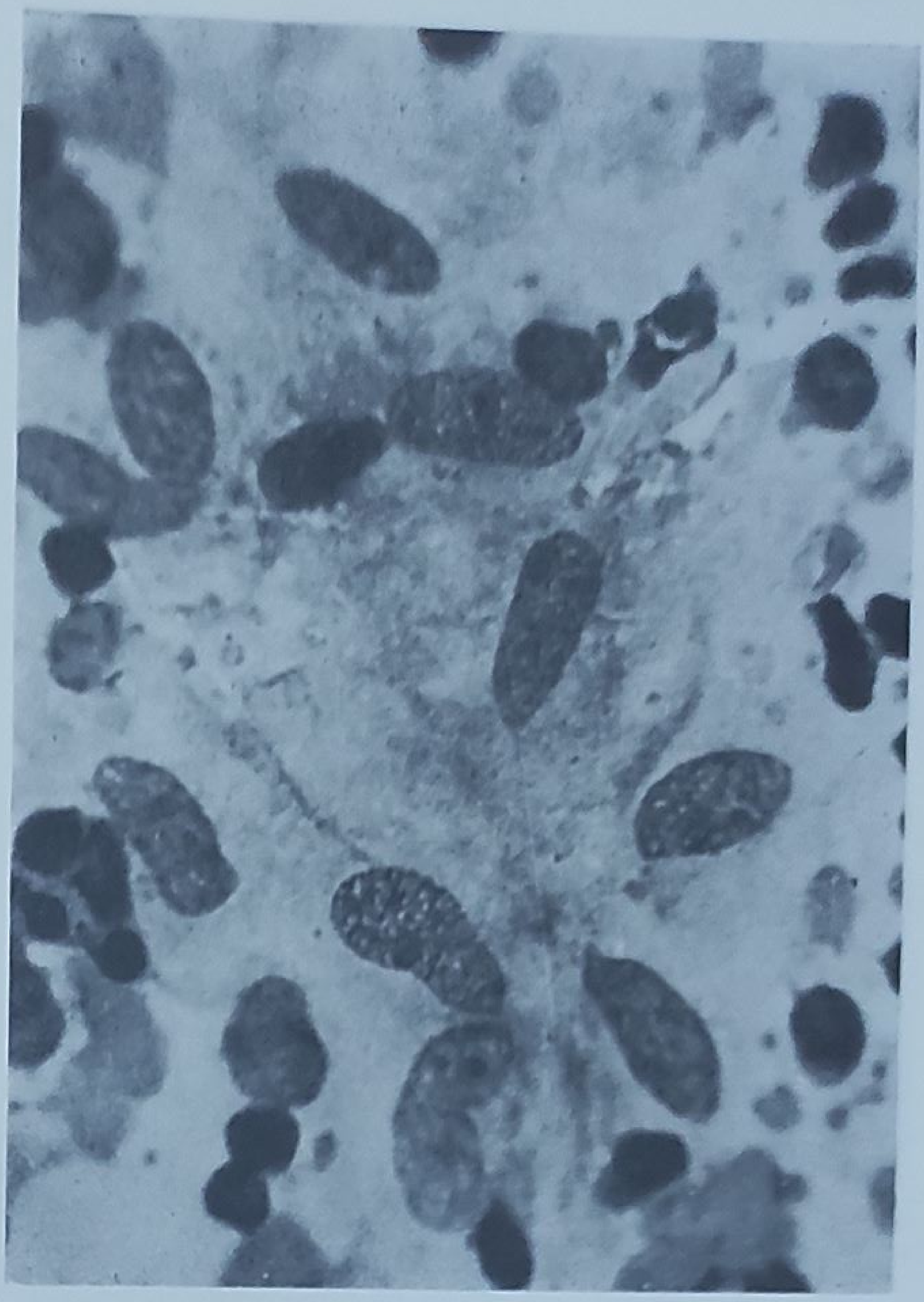
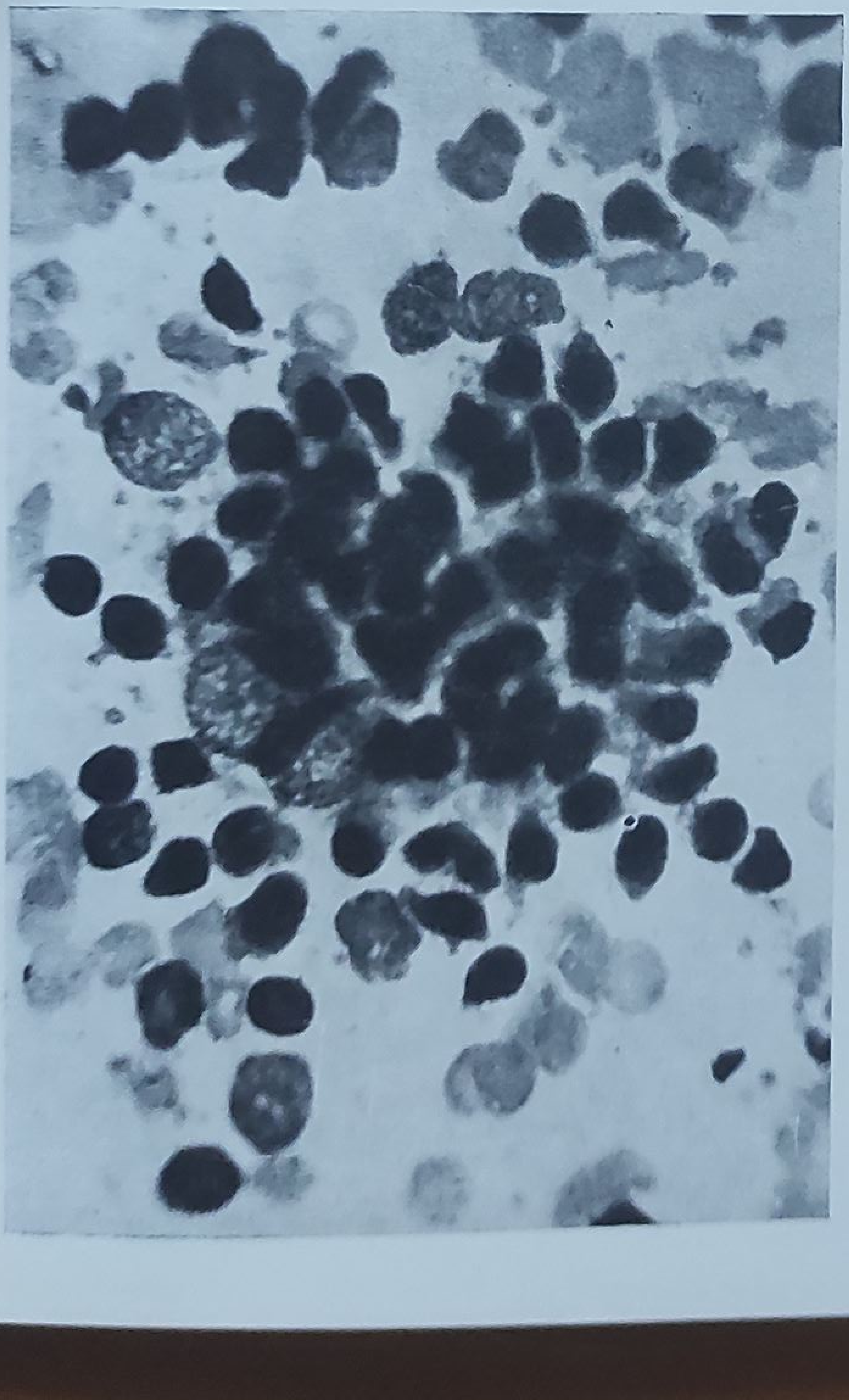
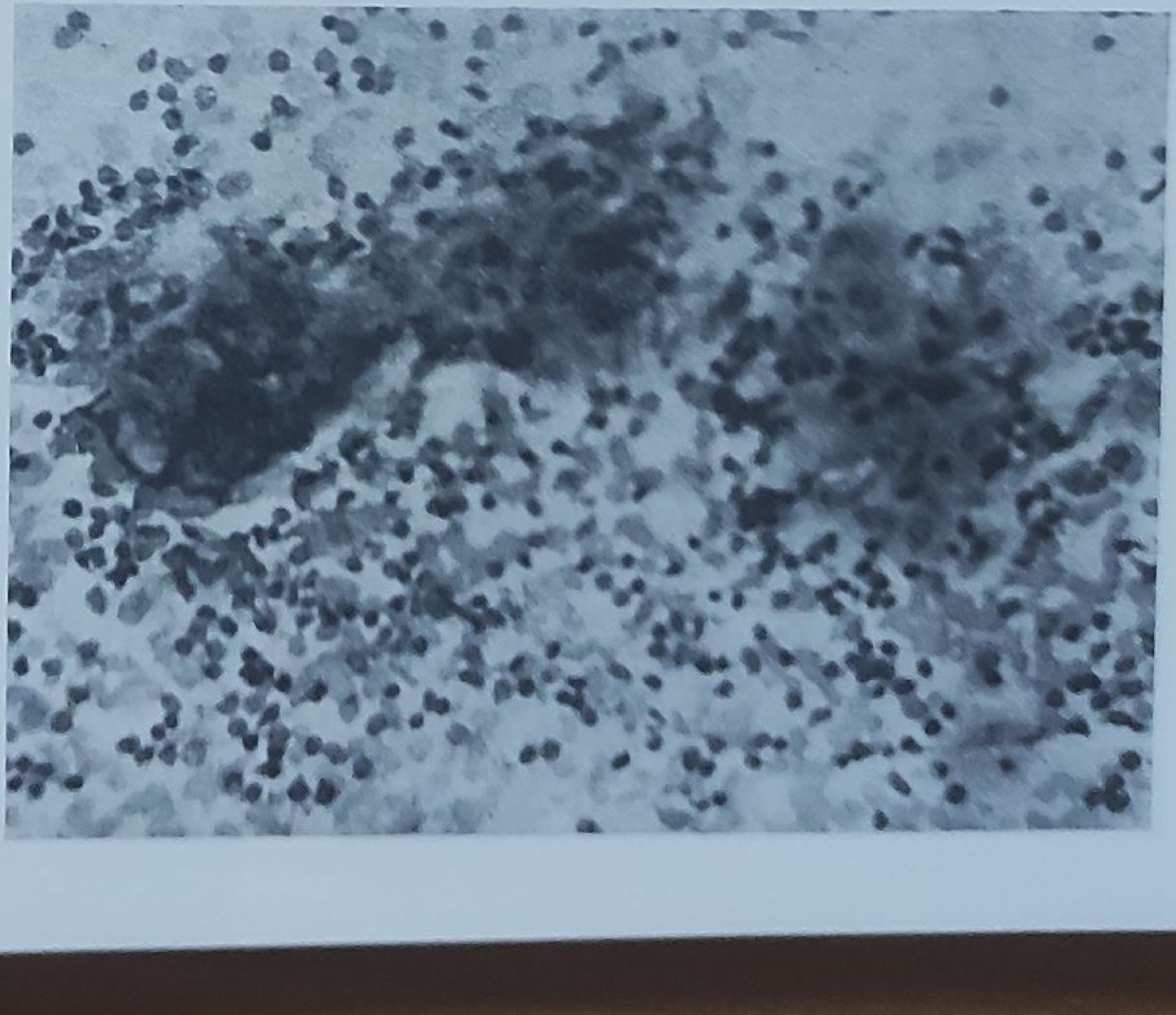


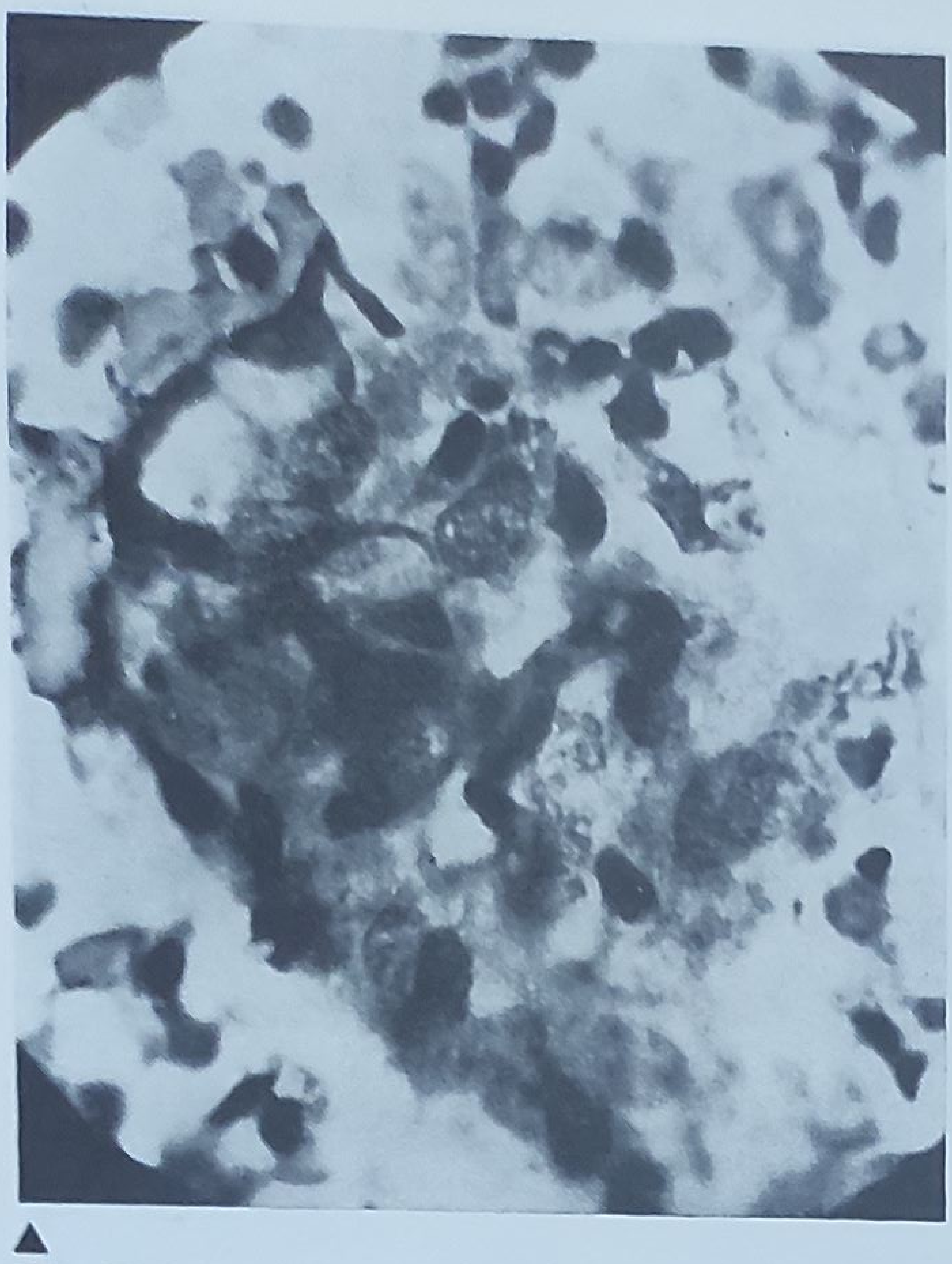
FIG. 75 Idem. Celule epiteloide. ▶



◀ FIG. 76 Idem. Micronoduli limfocitari, cîteva macrofage.

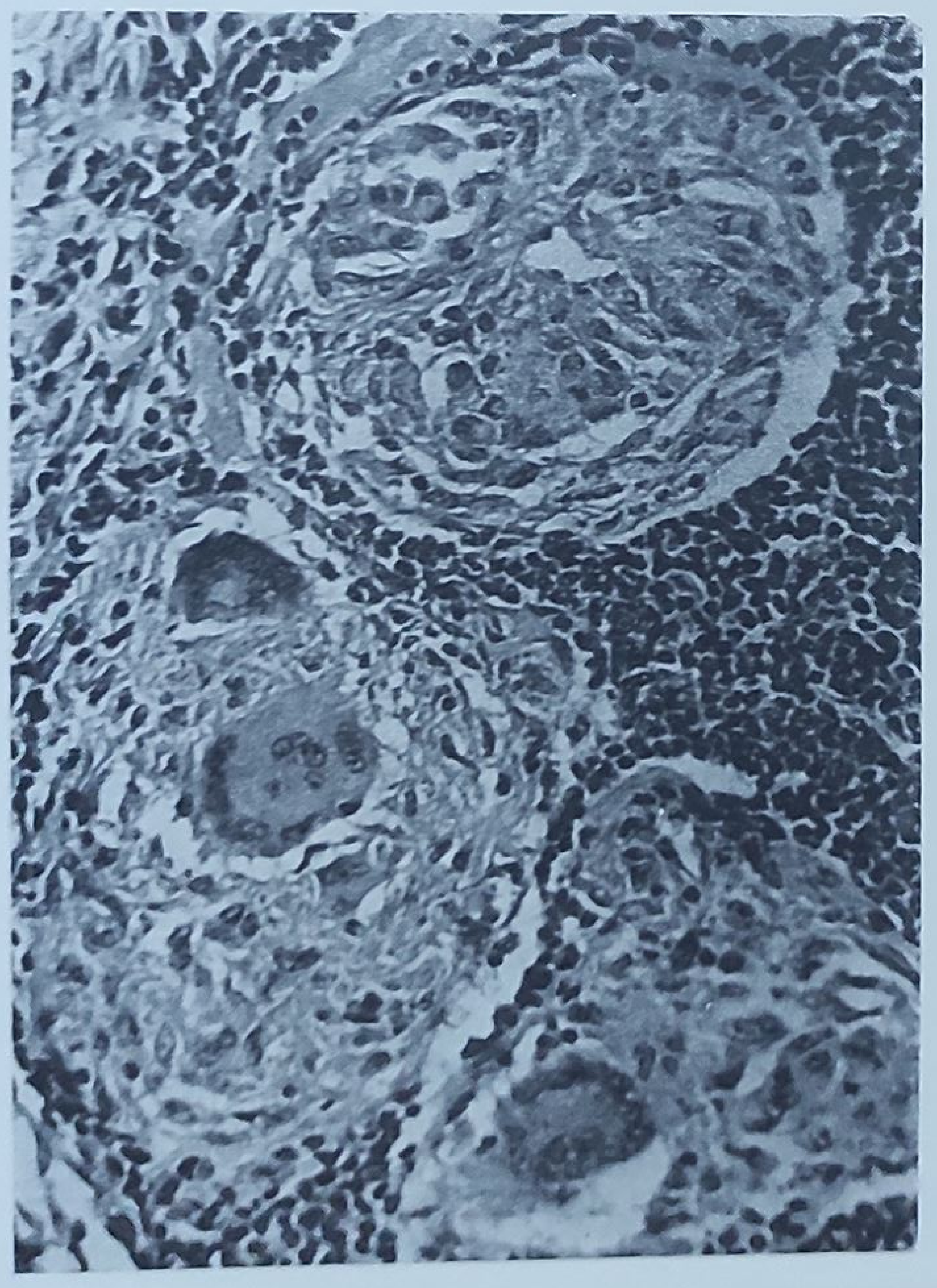
FIG. 77 Idem. Celulă Langhans, conglomerate celulare, celule epiteloide necroză circumscrisă.
▼

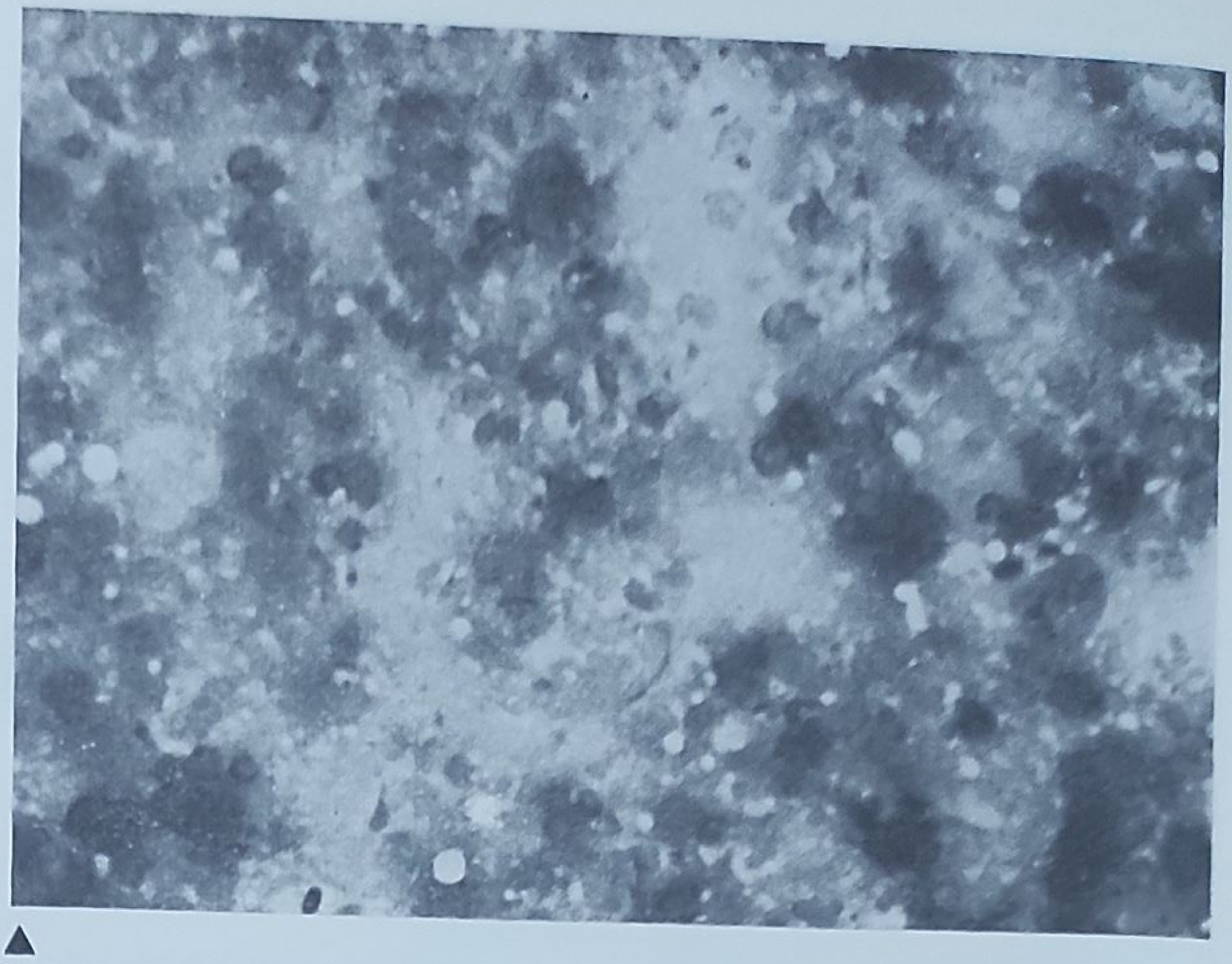




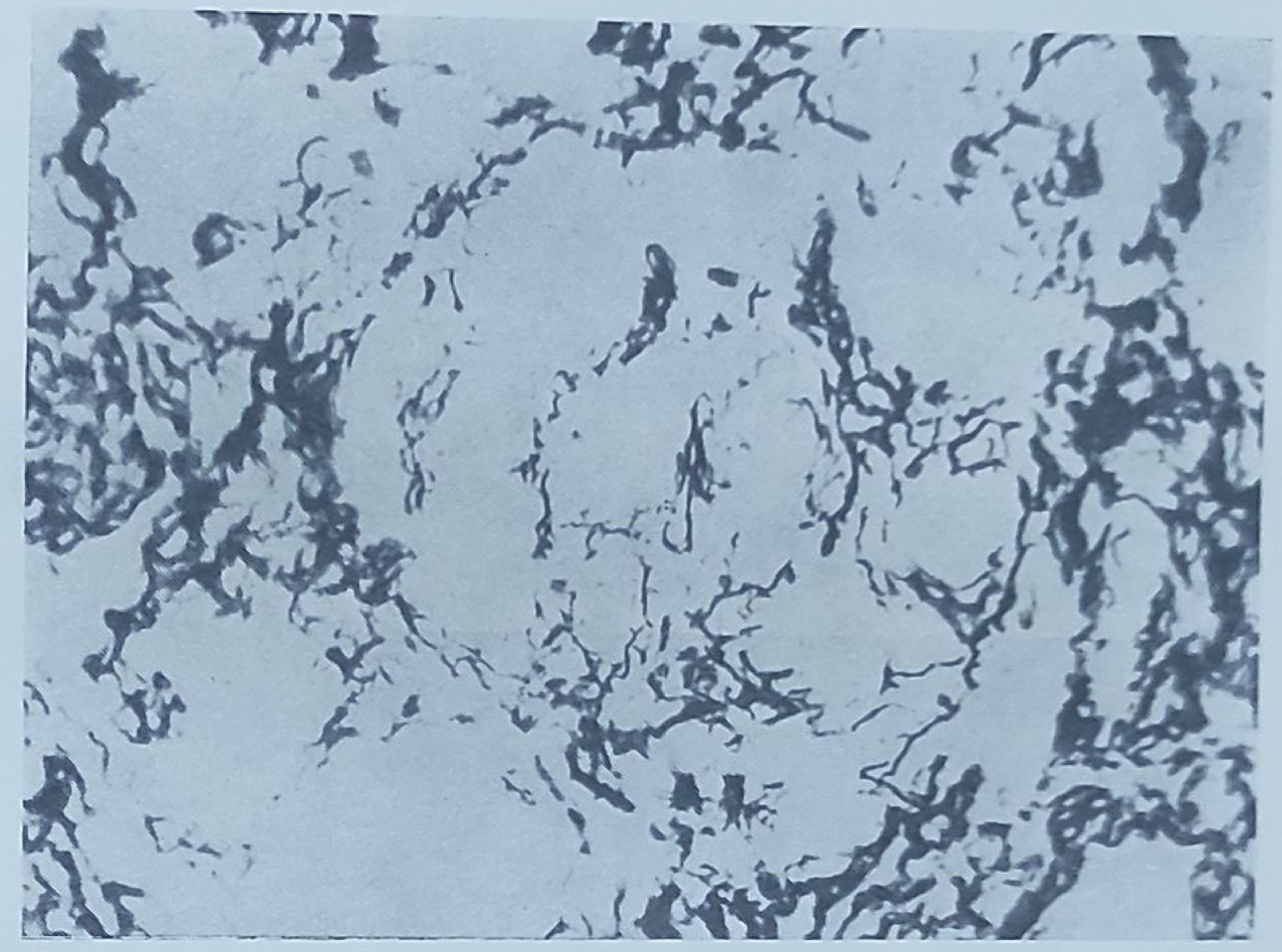
▲
FIG. 78 Tuberculoză ganglionară. Celulă Langhansa tipică.

FIG. 80 Sarcoidoză. Foliculi epiteloizi cu celule gigante. Lipsa necrozei centrale şi tendinţă de fibroză. H-E, 20×10
▼



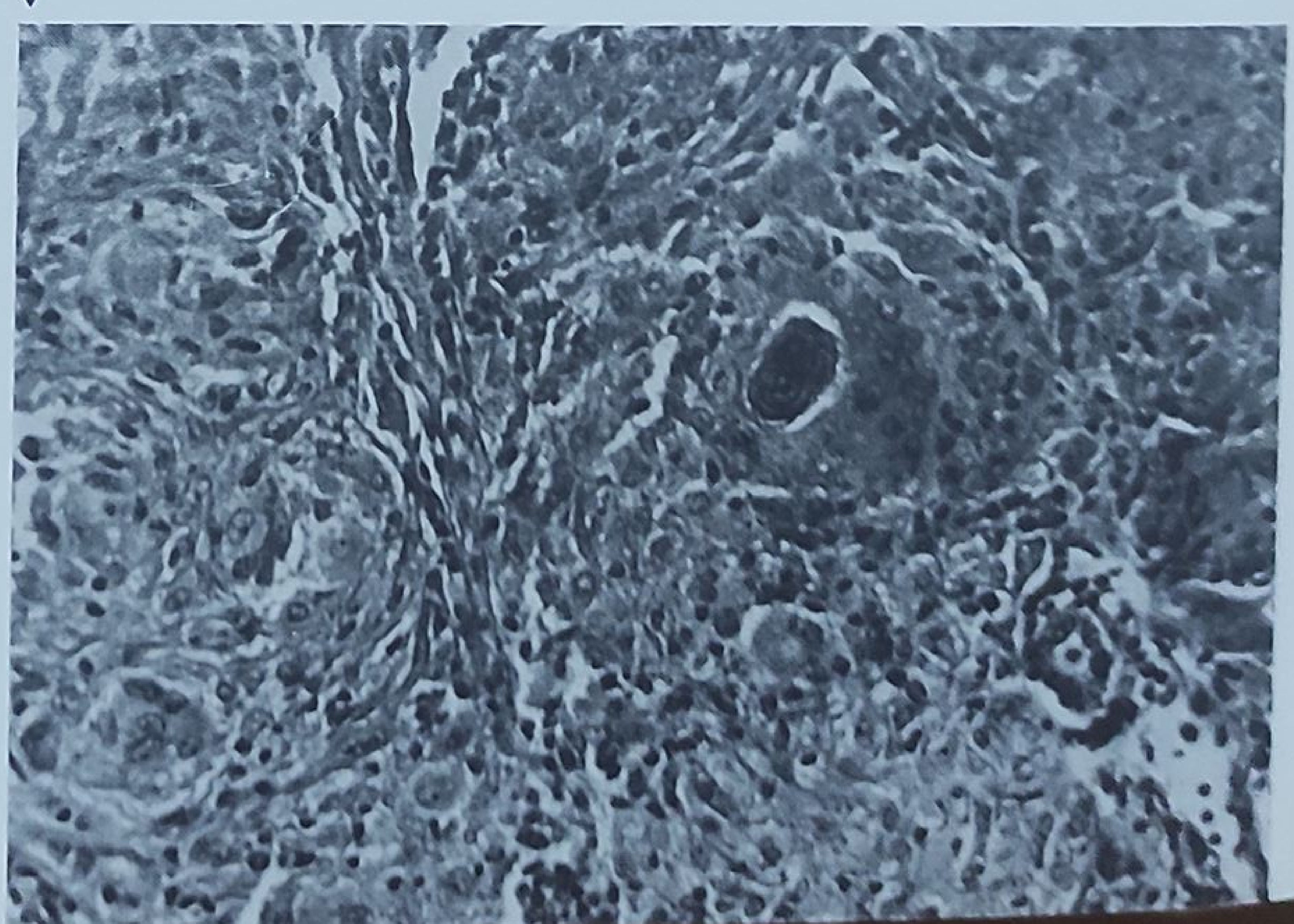


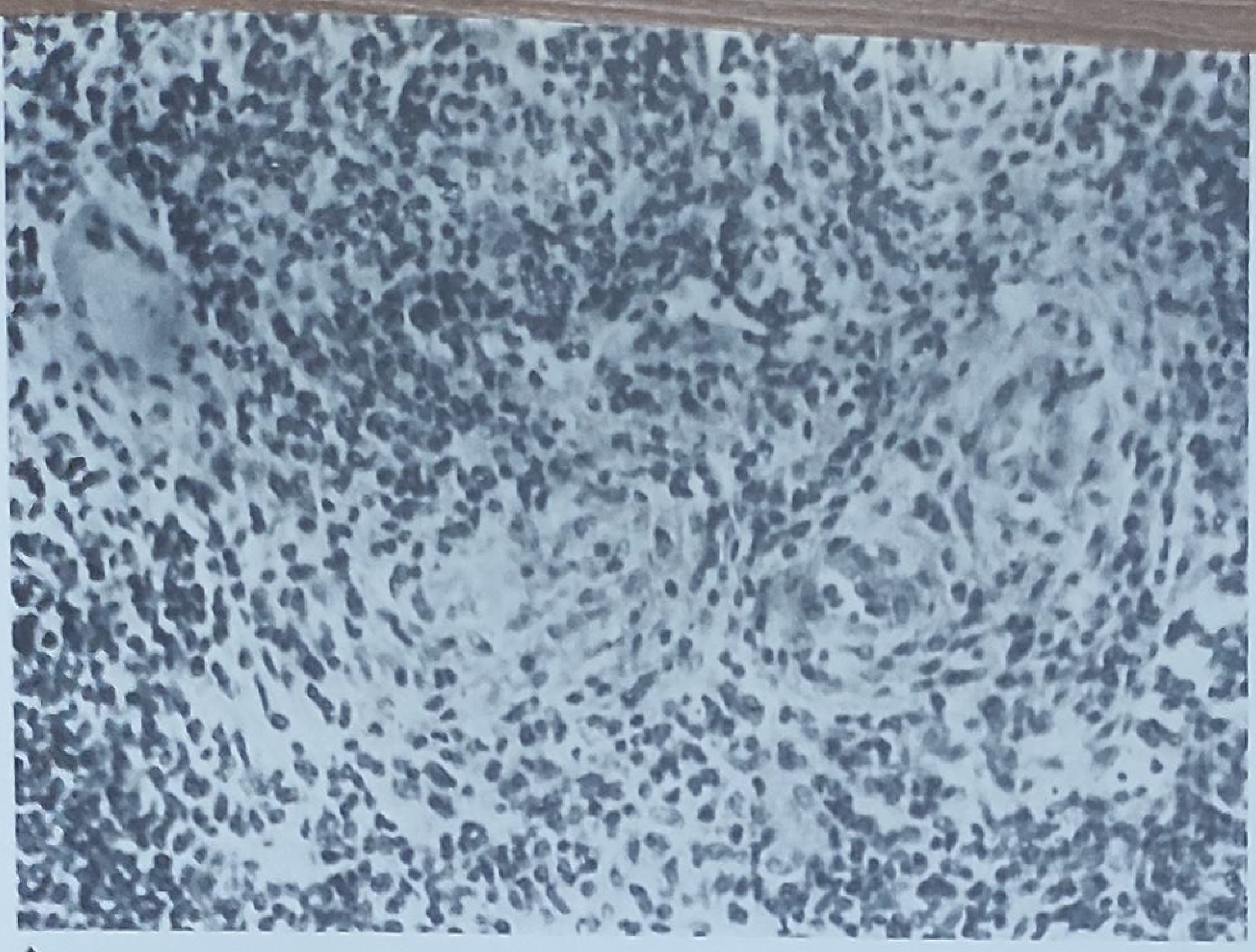
▲
FIG. 79. Idem. Necroză cazeoasă.



▲
FIG. 81 Sarcoidoză. Persistenţa reţelei de reticulină la nivelul foliculilor. Impregnaţie argentică Gomori. 20×10

FIG. 82 Sarcoidoză. Celulă gigantă conţinînd un corp calcificat. H-E, 50×10
▼





▲
FIG. 83 Sifilis. Hiperplazie limfohistiocitară difuză cu prezența de celule epiteloide. Hiperplazie arteriolară cu leziuni ale peretelui elementelor vasculare periferice. H-E, 20×10

FIG. 84 Idem. Mici noduli epiteloizi, celulă gigantă Langhans. H-E, 20×10
▼

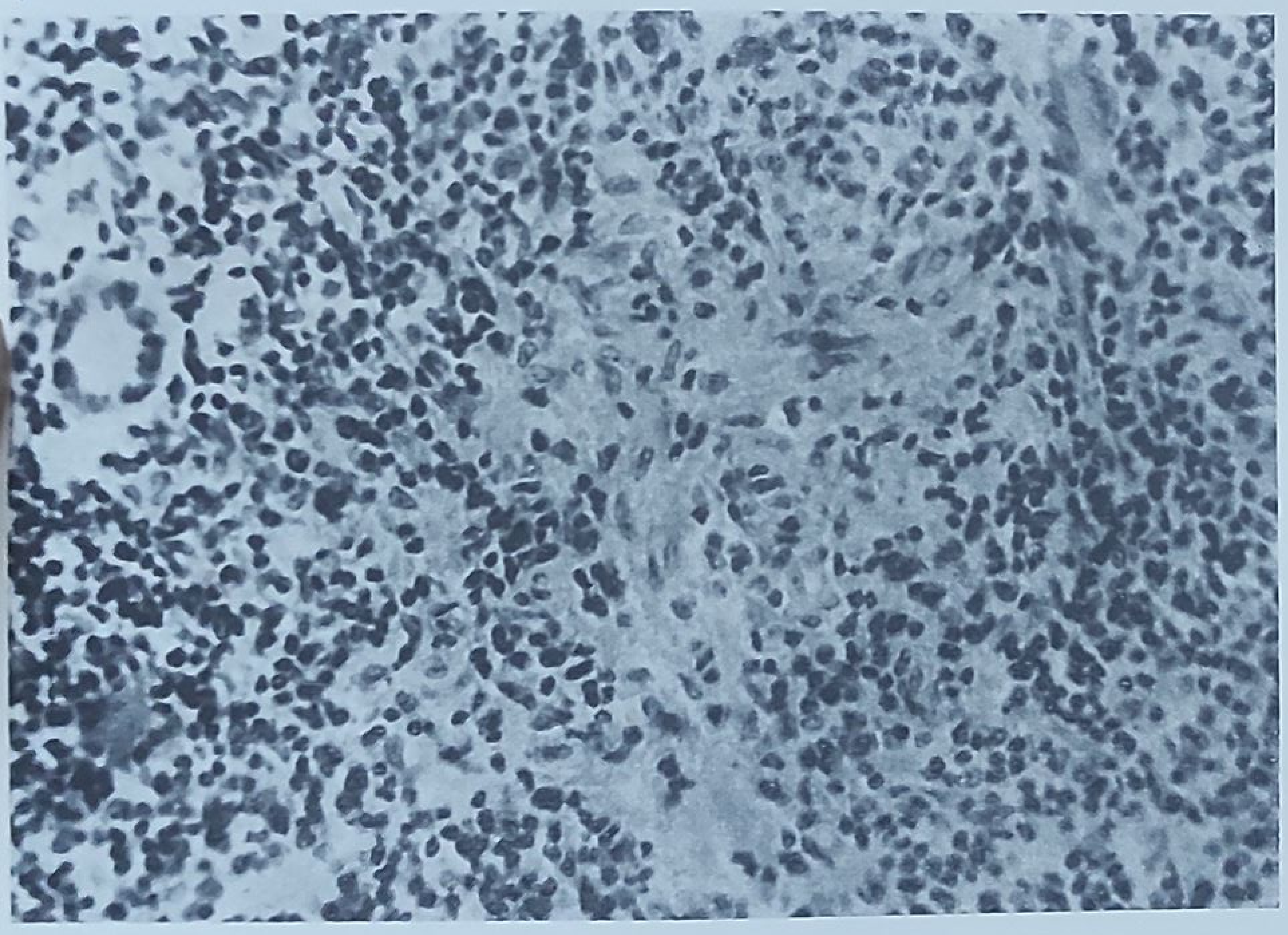
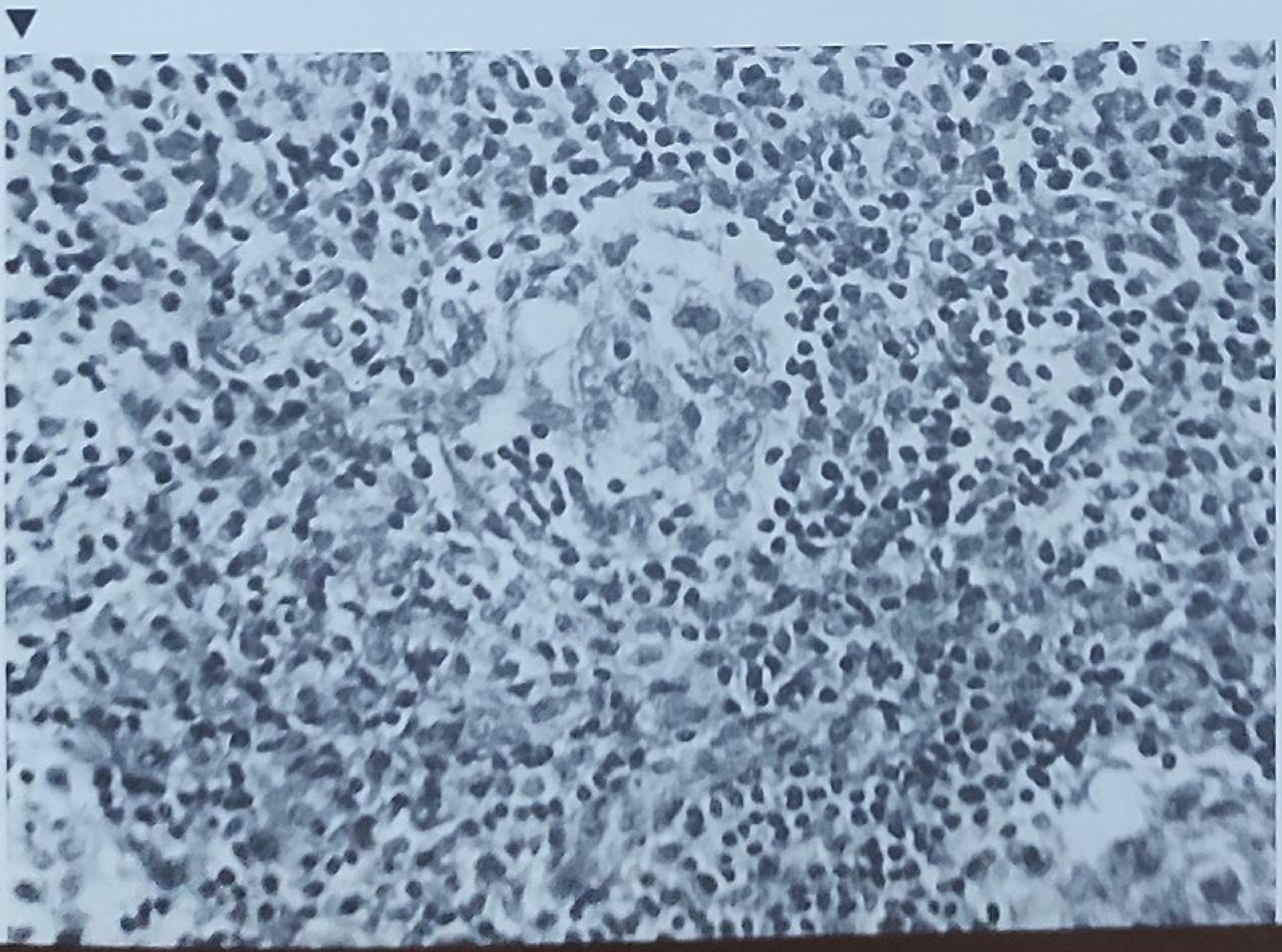
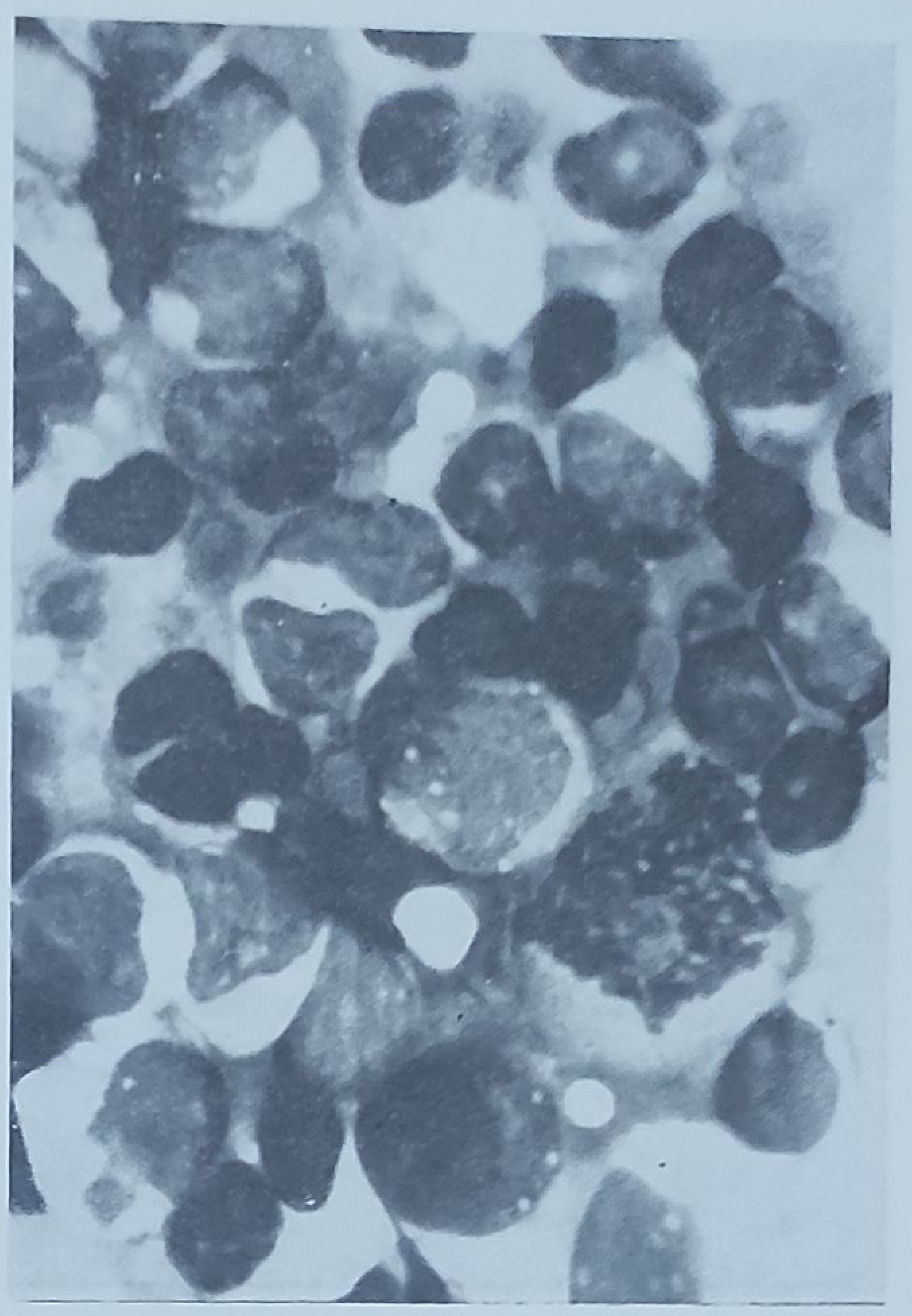


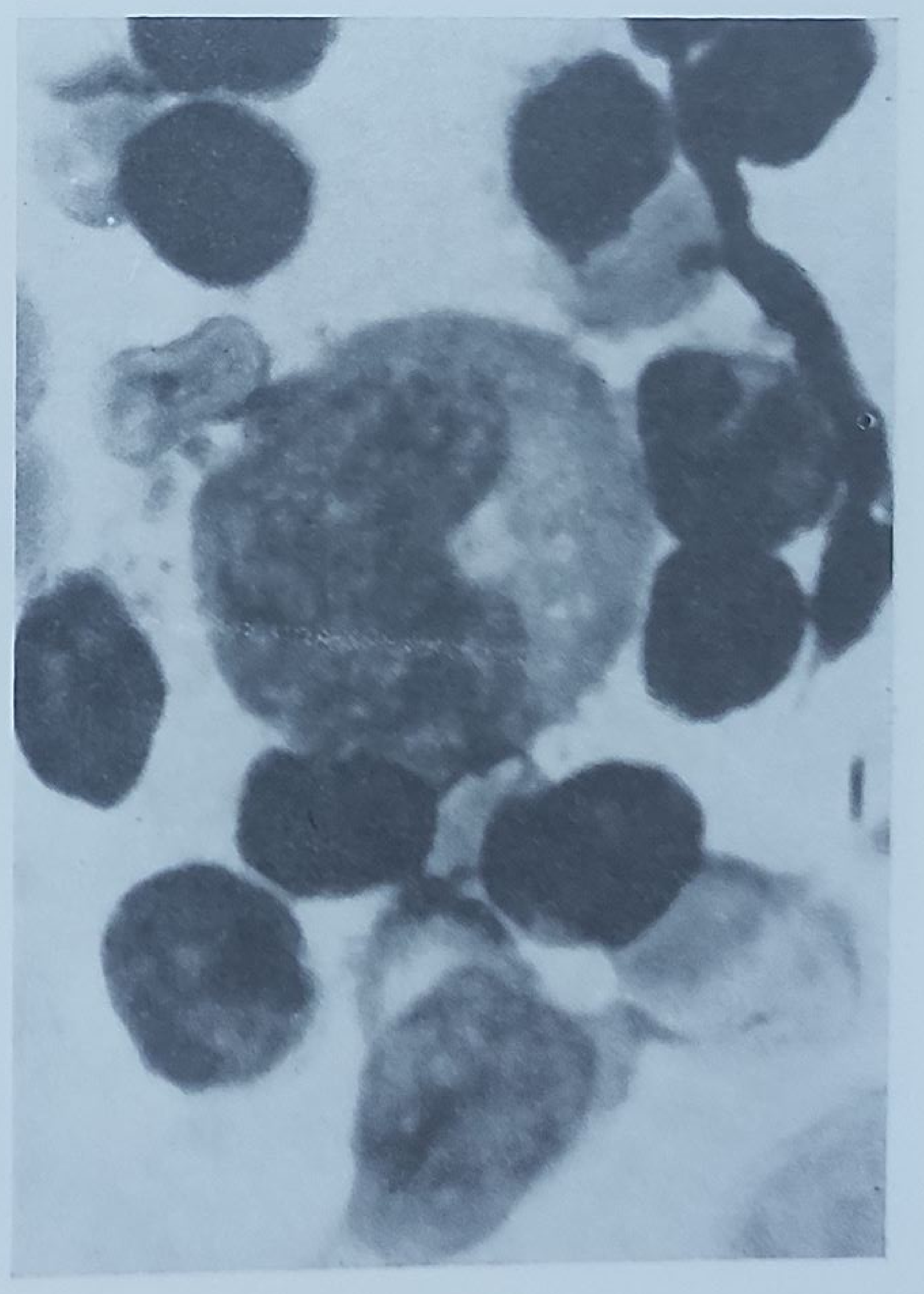
FIG. 85 Idem. Hiperplazie limfohistiocitară, mici foliculi de celule epiteloide, constante plasmocite. H-E, 20×10.
▼

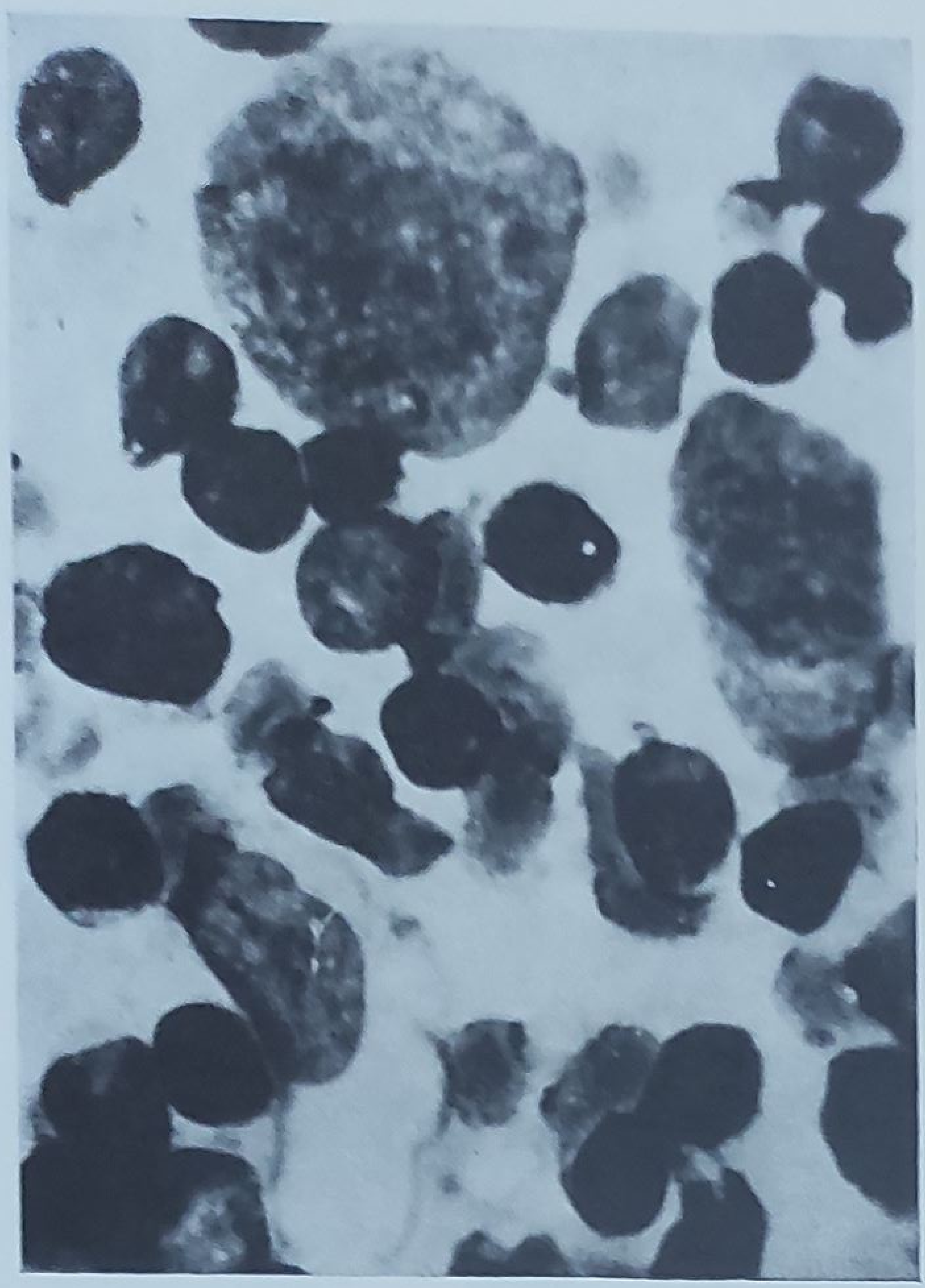




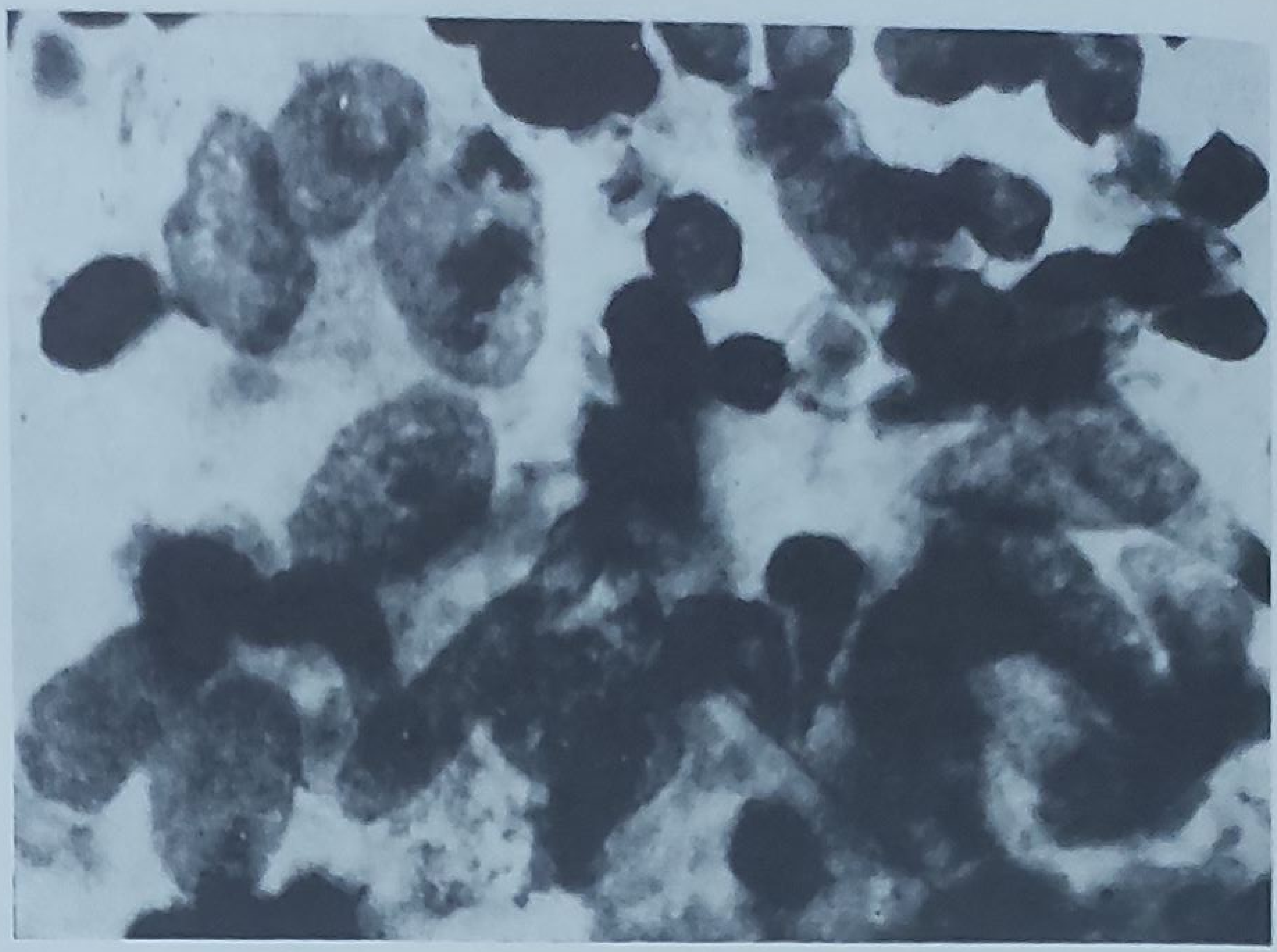
▲
FIG. 86 Idem. Pleomorfism celular accentuat. Limfocite tinere și mature, monocite, histiocite, mitoze.

FIG. 87 Idem. Monocit mare.
▼





▲
FIG. 88 Sifilis. Celule mari bazofile.



▲
FIG. 89 Idem. Histiocite unele cu caracter epiteloid.

FIG. 90 Idem. Celulă gigantă, celule bazofile, limfocite.
▼

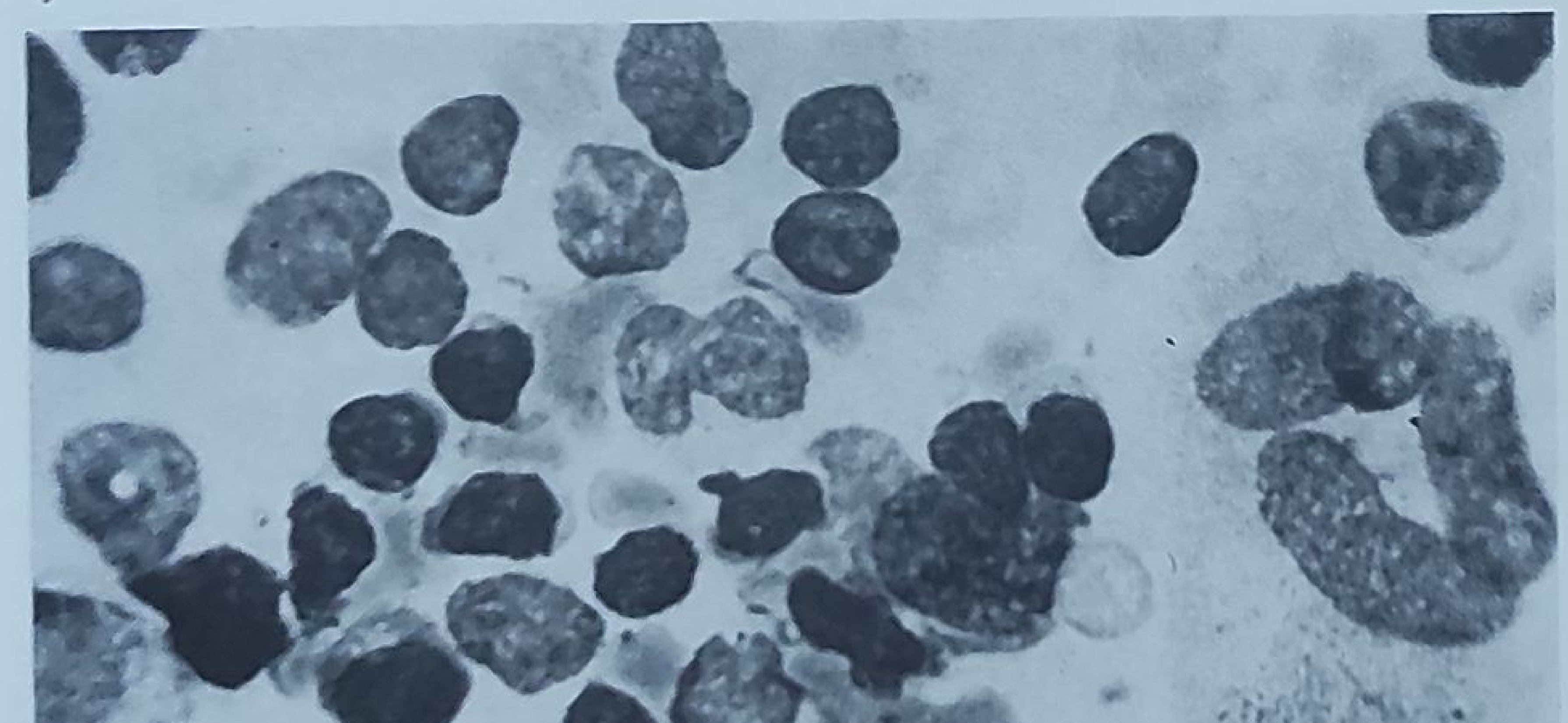
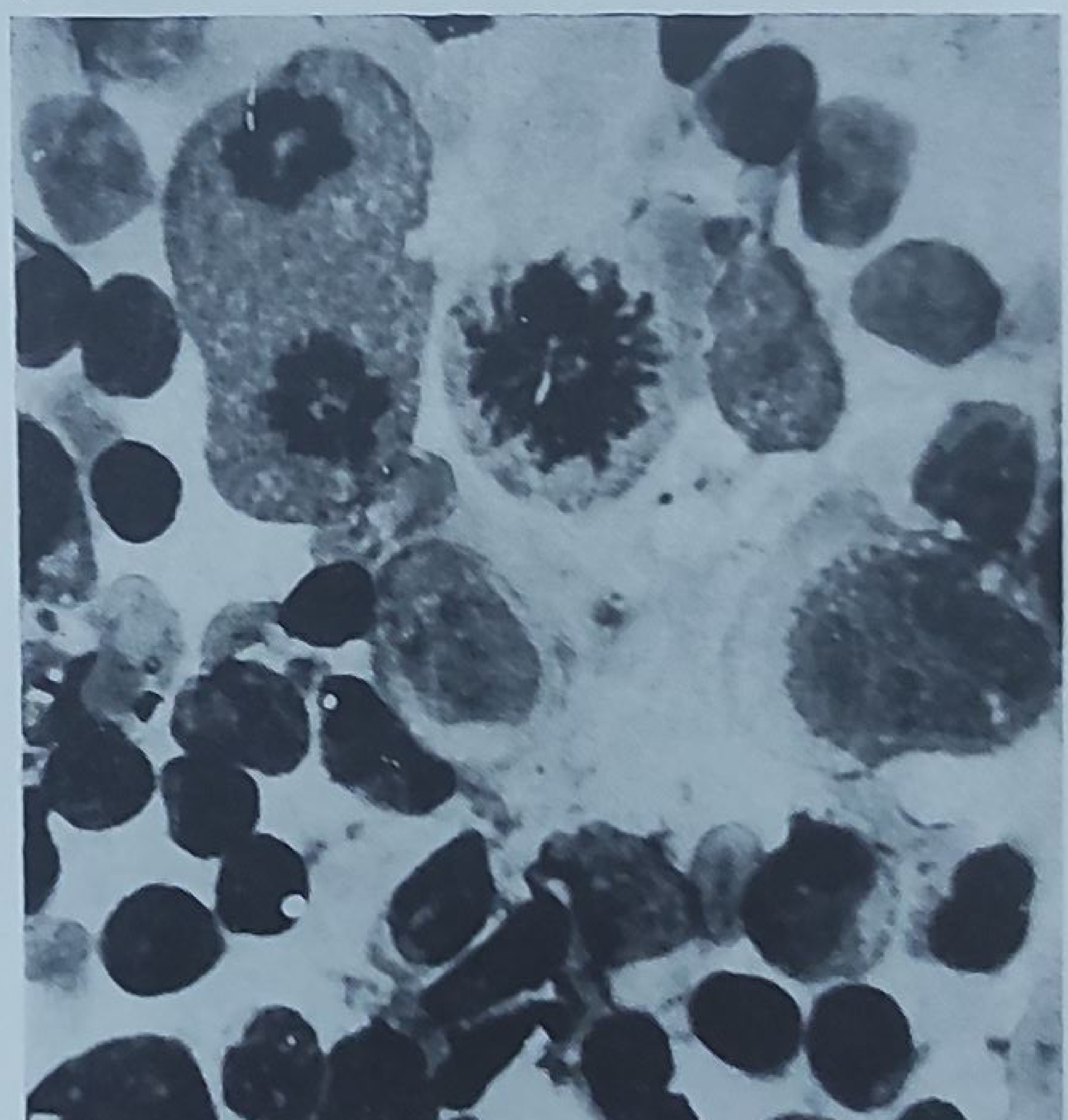
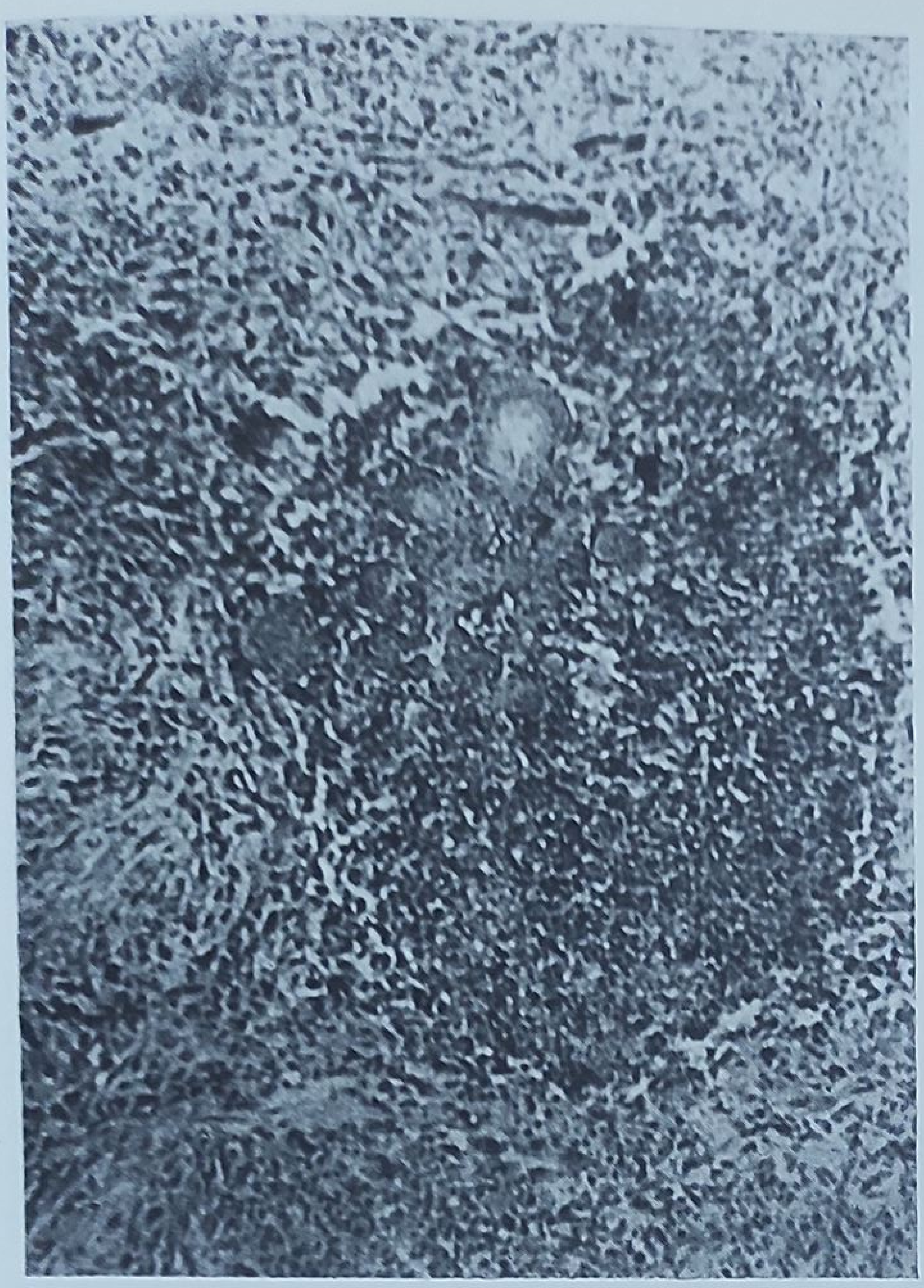
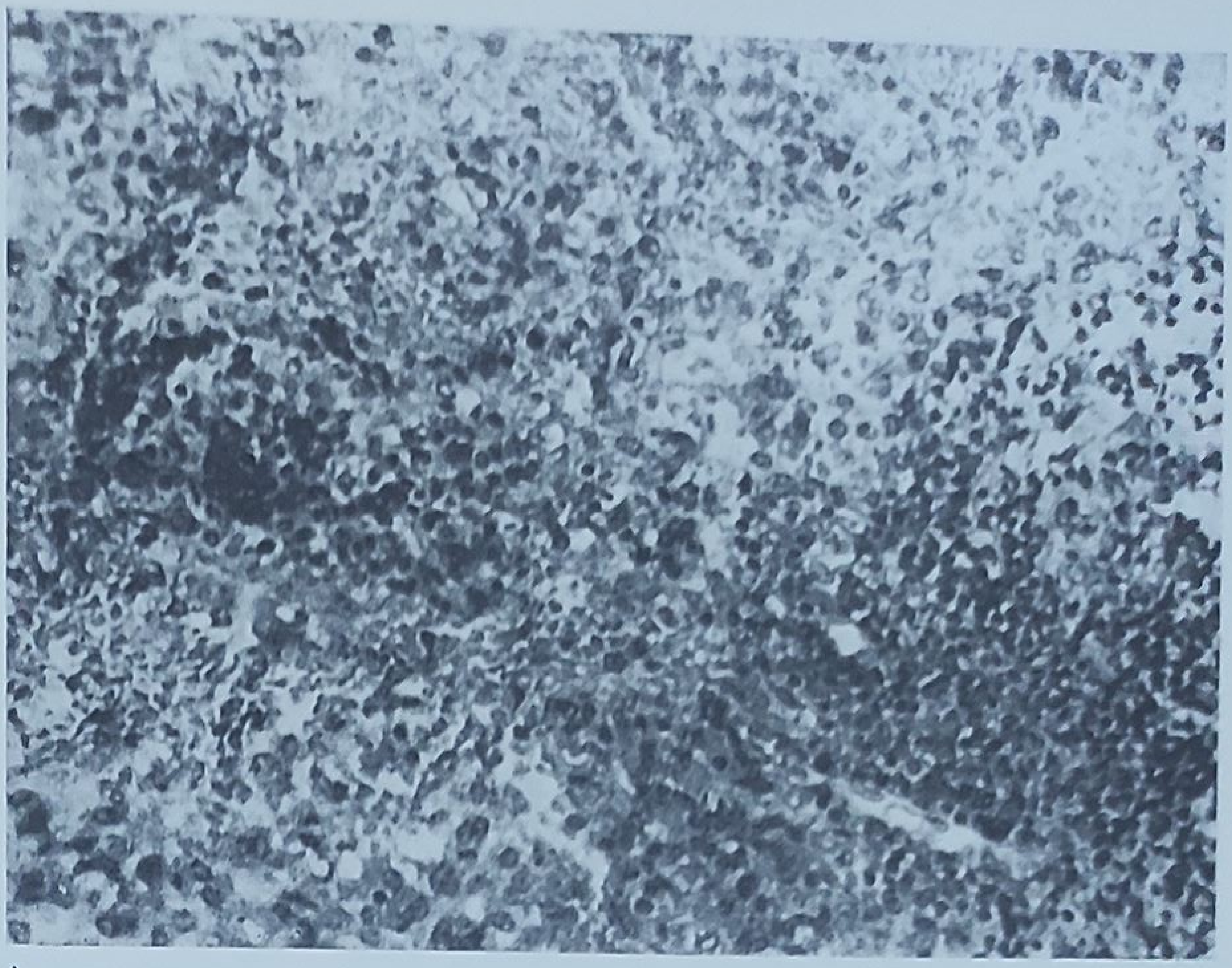


FIG. 91 Idem. Celule mari monocitoide, frecvente mitoze, un bazocit.
▼





▲
FIG. 92 Actinomicoză. Granulom abcedat în centru unde se observă micelii. Celule epiteloide și fibroză la periferie. H-E, 8×10



▲
FIG. 93 Actinomicoză. Periferia zonei abcedate: granulocite, macrofage, pe alocuri cu caracter epiteloid sau xantomatos. H-E, 20×10

FIG. 94 Histoplasmoză (după Prof. A. Mureșan).
▼

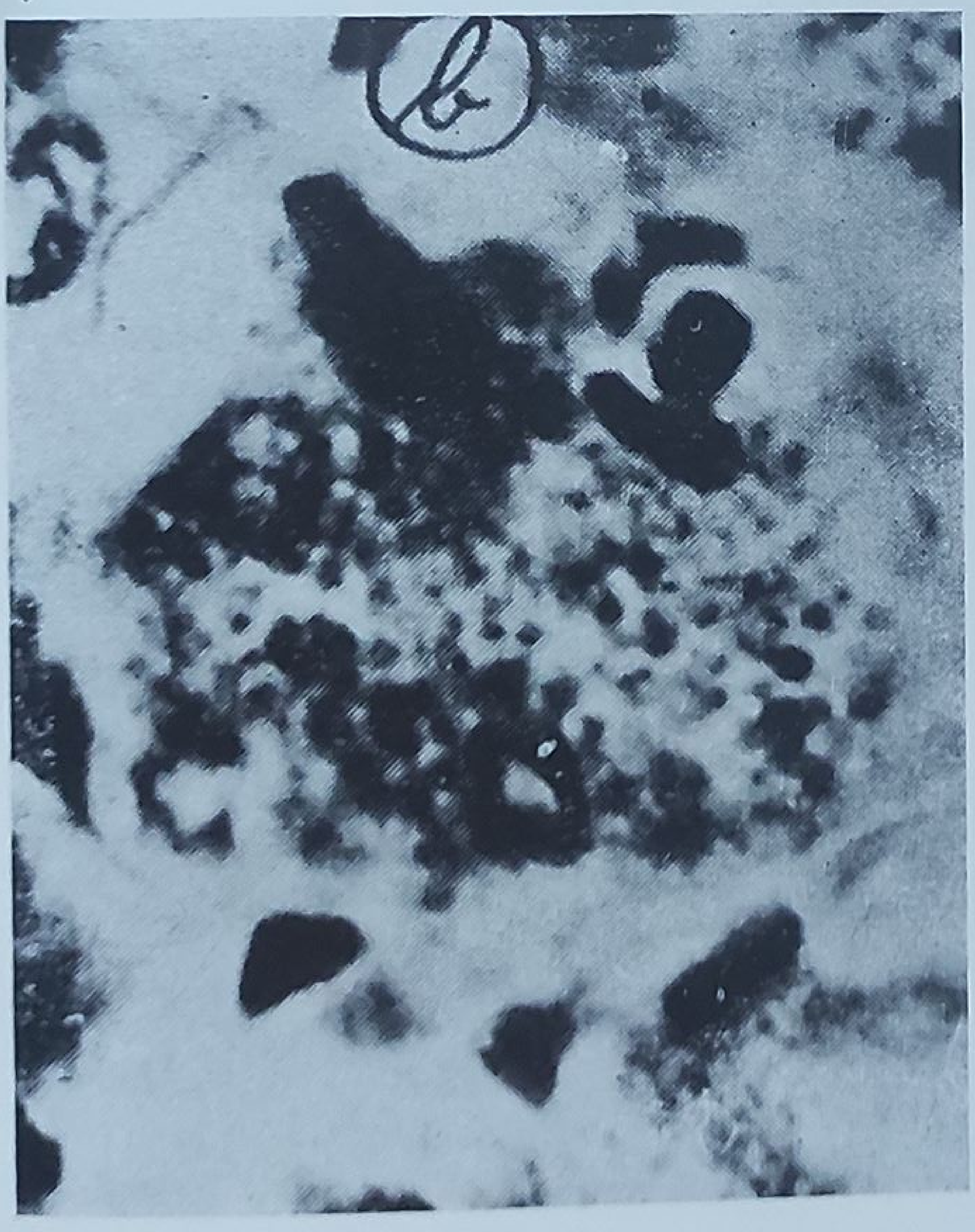
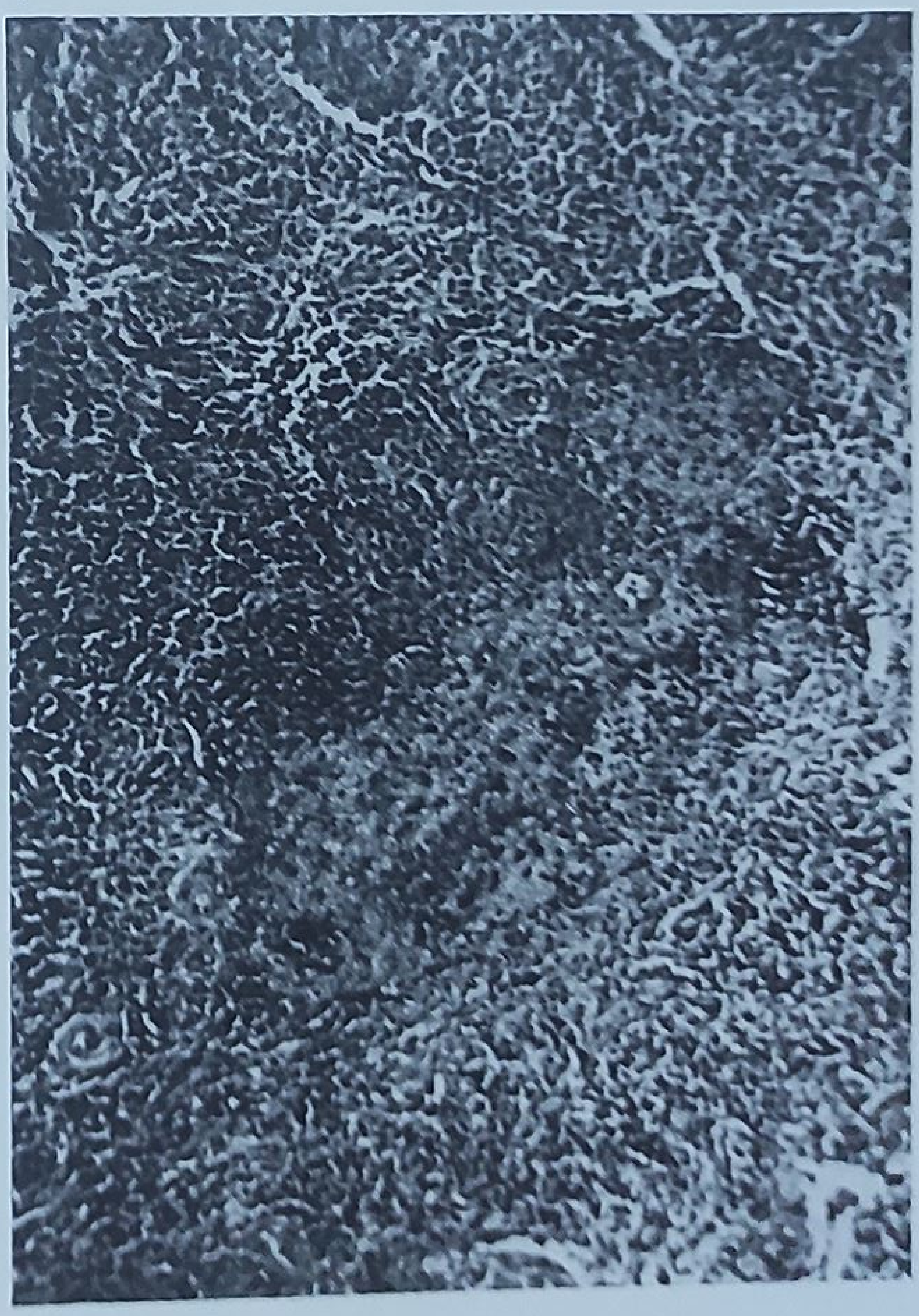
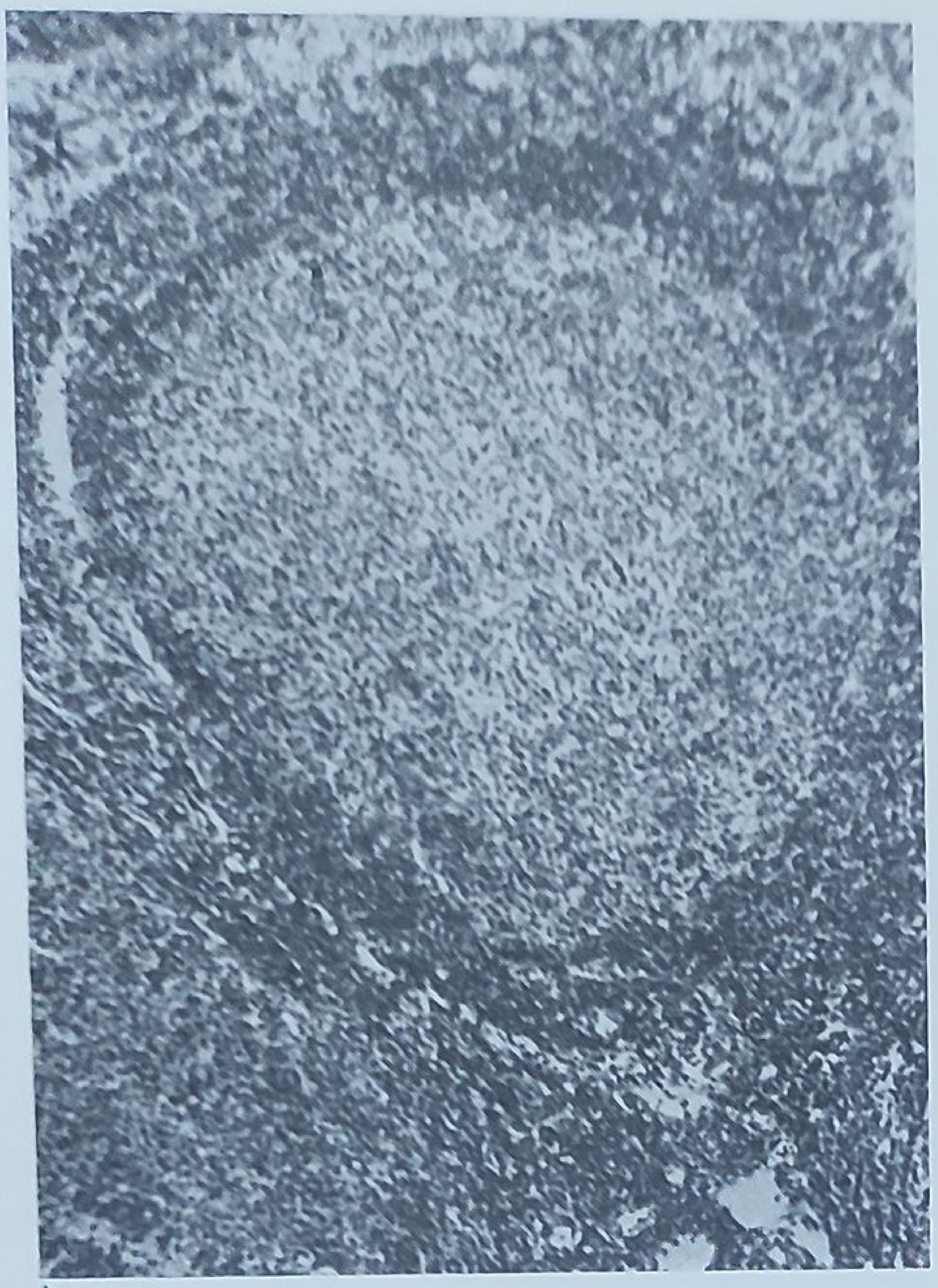


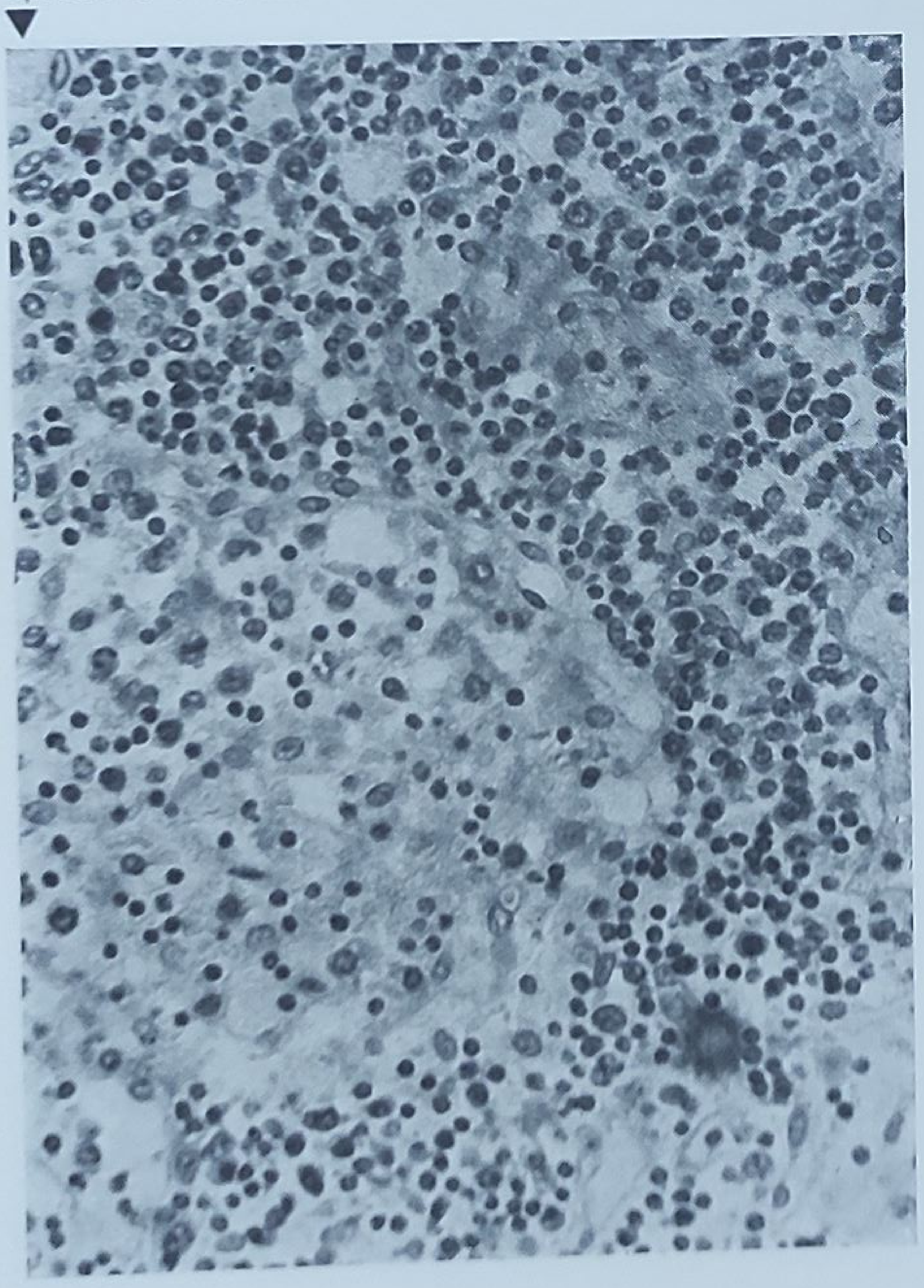
FIG. 95 Granulom ganglionar micotic. Zonă de necroză centrală cu granulocite printre care numeroase eozinofile pe cale de liză, hiperplazie de macrofage, fibroză periferică. H-E, 8×10
▼

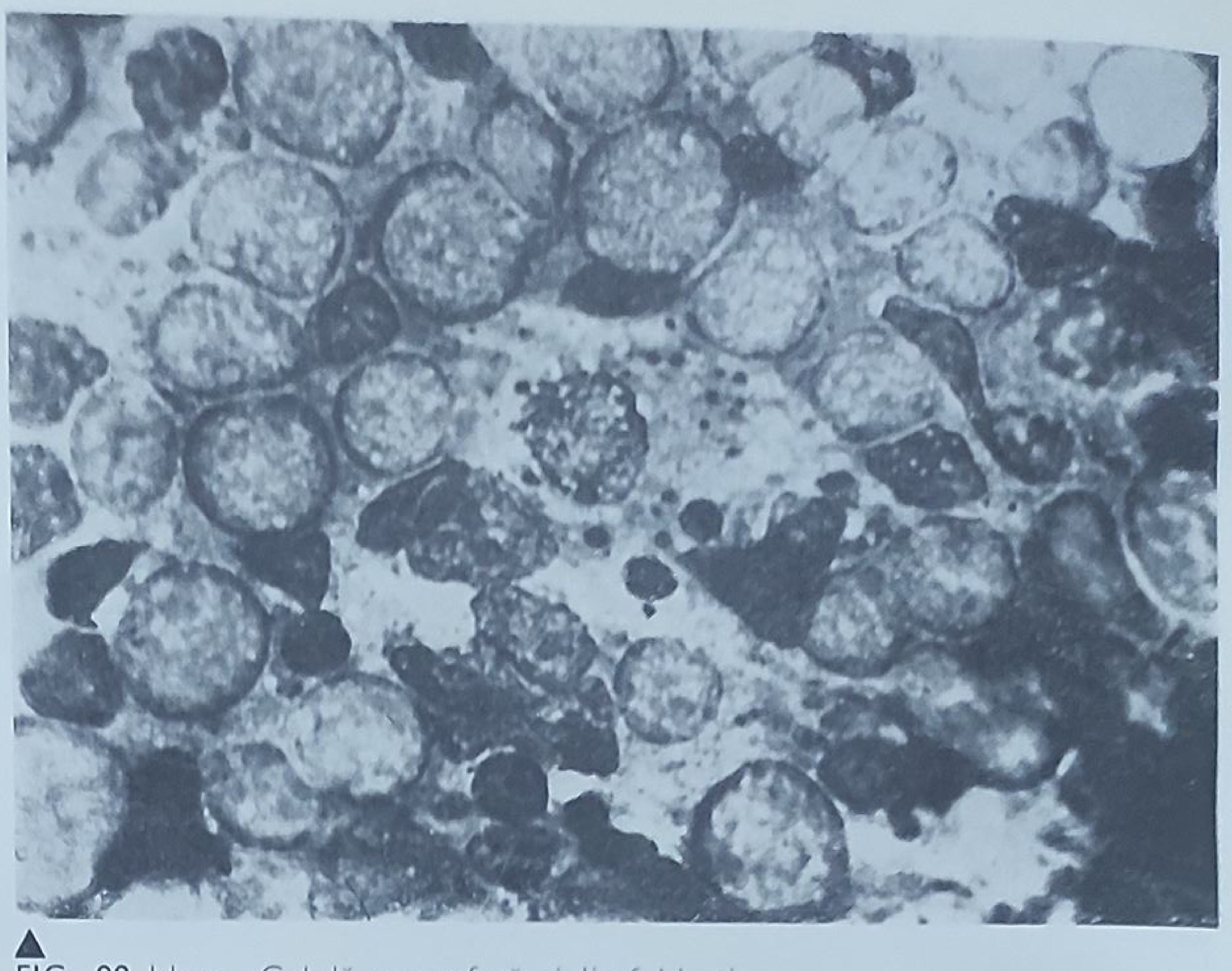




▲
FIG. 96 Toxoplasmoză. Hiperplazie limfohistiocitară difuză cu hipertrofia centrilor germinali simulind un limfon gigantofolicular Brill-Symmers. H-E, 8×10

FIG. 97 Idem. Hiperplazie histiocitară difuză cu formarea de plaje și noduli de macrofage hipertrofiate cu caracter epiteloid. H-E, 20×10
▼





▲
FIG. 98 Idem. Celulă macrofagă și limfoblaști.

FIG. 99 Idem. Limfocite, limfoblaști, plasmocit, celule reticulare.
▼

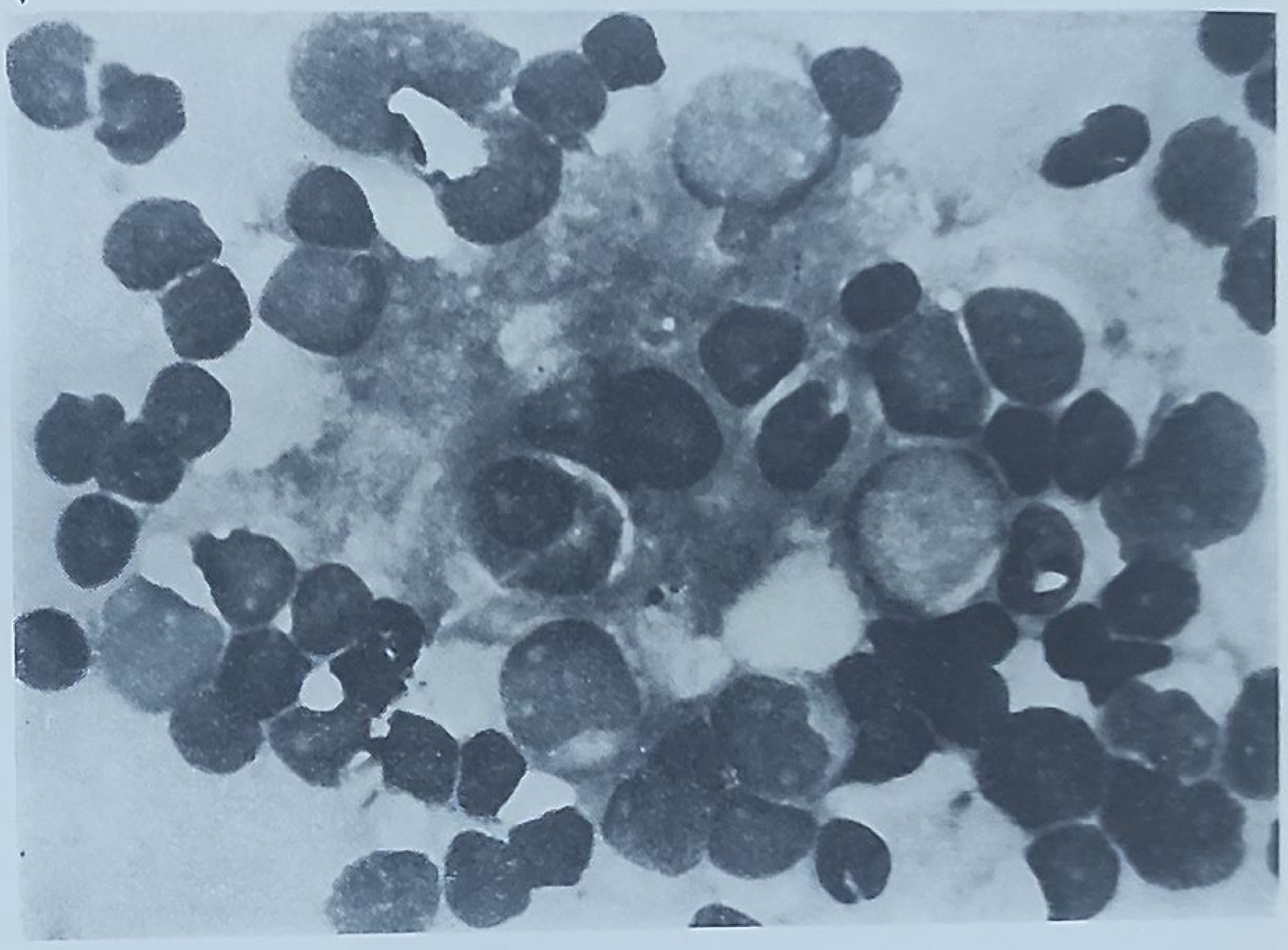
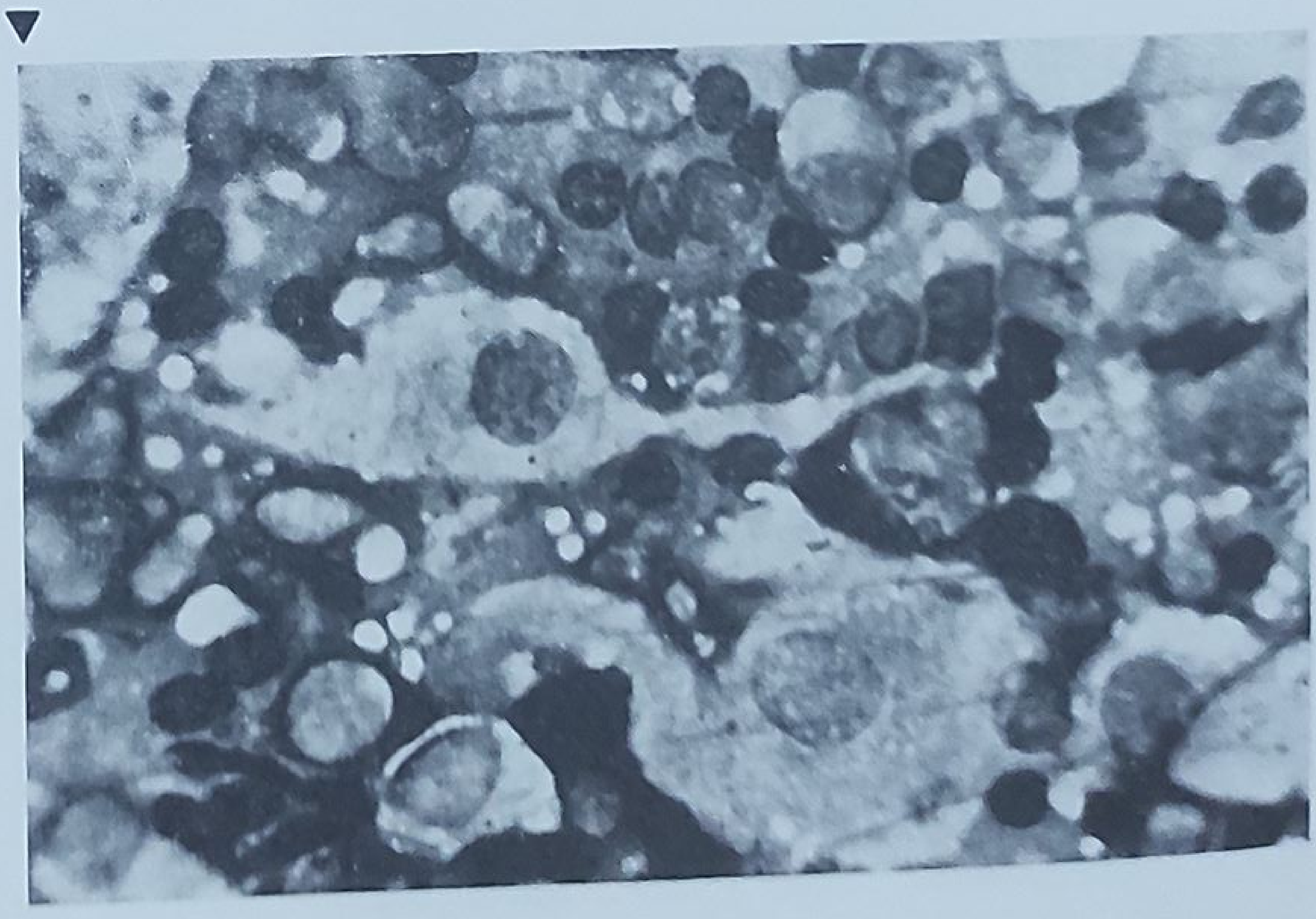


FIG. 100 Idem. Celule reticulare cu citoplasmă abundentă, fără activitate macrofagă.
▼



Abuzul tratamentului cu antibiotice a dus și la apariția unor forme diseminate de *candidoză* sau *aspergiloză*; în asemenea cazuri, în ganglion se pot întîlni leziuni tuberculoase la nivelul cărora, cu colorația PAS, se pot pune în evidență abundente filamente miceliene ramificate și corpusculi rotunzi levuriformi, caracteristici acestor ciuperci.

În general, cînd diagnosticul de micoză este sugerat de prezența unor foliculi tuberculoși abcedați (Fig. 95) și cînd colorațiile speciale (PAS, Gomori, Gramm) nu pun în evidență elemente fungice, se recomandă însămînțarea pe medii de cultură, atît pentru ciuperci, cît și pentru tuberculoză. Chiar și cînd ciuperca apare pe secțiuni, acest lucru este necesar pentru precizarea naturii sale, în vederea aplicării unui tratament eficient.

Caracterele citologice ale leziunilor micotice ganglionare nu sînt deloc specifice. Supurația se substituie foarte rapid leziunilor inflamatorii caracterizate printr-o hiperplazie limfocitară iar infiltratele cu celule epiteloide și gigante dau adeseori loc la confuzii cu tuberculoza. Identificarea paraziților prin diferite colorații este uneori posibilă mai ales în secțiunile microscopice. Nu am avut nici un caz în care să stabilim diagnosticul de certitudine prin examenul frotiului rezultat din puncție. Cîteodată, activitatea macrofagă importantă din unele adenite inflamatorii cu etiologie neprecizată și prezența unor formațiuni neinterpretabile la nivelul acestor macrofage ar putea pune în discuție originea microbiană sau micotică a acestor corpusculi.

LIMFADENITE PARAZITARE

Toxoplasmoza

Toxoplasmoza ganglionară pare să fie o afecțiune destul de frecventă, constituind — după unii autori — 10% din limfadenitele cronice ale adultului. Datorită însă simptomelor clinice și histologice puțin caracteristice diagnosticul se stabilește destul de rar.

Modificările ganglionare constau dintr-o hiperplazie limforeticulară amintind de cea întîlnită în viroze, fără tendință la supurație și sugerînd uneori un limfom malign. De obicei, această hiperplazie duce la hipertrofia foliculilor și la apariția de noi foliculi în zona paracorticală. Centrii germinali apar măriți pe seama unor celule reticulare mari, nucleolate, prezentînd un număr apreciabil de mitoze.

În citoplasma acestor celule reticulare hipertrofiate, s-a descris prezența de granulații bazofile, rotunde, alungite sau semilunare, considerate un timp ca reprezentînd parazitul, dar fiind, de fapt, resturi nucleare fagocitate. Întîlnite și în alte limfadenite reactive, ele sînt mai numeroase în toxoplasmoză. Celulele reticulare hiperplaziate pot forma mici zone clare și în afara foliculilor. Uneori, numărul leucocitelor eozinofile este considerabil. Endoteliul capilarelor limfatice apare și el hipertrofiat, în lumen se găsesc celule monocitoide, precum și limfocite. Structura normală a ganglionului este, în general, menținută și apare evidentă mai ales după impregnarea reticulinei.

Există însă cazuri în care această structură este mai puțin conservată. Hiperplazia celulelor reticulare nu se limitează numai la foliculi; din loc în loc apar grupuri de celule reticulare hipertrofiate, extinse pe întreaga suprafață a ganglionului și care duc, pe alocuri, la ștergerea dispoziției normale. Și în aceste cazuri, o impregnare argentică Gomori indică o dispoziție, în general normală, a rețelei de reticulină, cu persistența foliculilor care apar însă mai puțin evidenți și mai dislocați, pe preparatele colorate cu hematoxilină-eozină. Capsula, infiltrată uneori cu limfocite, nu este depășită de hiperplazia celulară. În cazul cînd celulele hipertrofiate ating dimensiuni mai mari și conțin nucleoli, coexistența cu o structură ganglionară mai puțin aparentă aduce în discuție un paragranulom Hodgkin. În toxoplasmoză, nu apar însă niciodată celule Reed-Sternberg tipice, cu nuclei multipli, ci numai celule reticulare mai mari, cu nucleu nucleolat și uneori înmugurit.

În sfîrșit, în cazuri mai rare, hipertrofia centrilor germinali poate produce un tablou histologic asemănător celui din limfomul gigantofolicular Brill-Symmers. Un astfel de caz, diagnosticat, histologic, ca limfom Brill-Symmers și ca adenită reactivă la investigația citologică, a fost clarificat ca fiind toxoplasmoză, în urma examenelor serologice, fiind tratat ca atare și confirmat de evoluția ulterioară favorabilă a bolii. Cu toate acestea, atunci cînd intensitatea hiperplaziei limforeticulare sugerează o boală de sistem, diagnosticul de toxoplasmoză trebuie stabilit cu rezervă sau trebuie exclus. În secțiuni, punerea în evidență a parazitului sub formă de pseudochiste este excepțională. Din această cauză, se recurge la reacții de deviere a complementului sau la testul de colorabilitate Sabin-Feldmann (Fig. 96, 97).

Elementele caracteristice oarecum pentru adenogramă constau din numărul mare de macrofage, înmulțirea limfoblaștilor (Pl XIX) și aglomerări celulare în care distingem fenomene de necroză (Fig. 98, 99; Pl XX). Se pot produce confuzii cu limfoamele maligne puțin diferențiate. În aceste limfoame însă, avem o monotonie celulară, întreruptă doar de rare macrofage sau de cîte o altă celulă, în timp ce — în toxoplasmoză — întîlnim o hiperplazie reticulară, uneori marcată, și celule de dimensiuni mari, nucleolate care pot fi confundate cu celulele Sternberg. Cînd sînt mai multe celule macrofage la un loc, nucleii lor plutesc în masa abundentă de citoplasmă (Fig. 100) care, uneori, se contopește, formînd pe frotiu pete de

culoare roz palid. De regulă, se întîlnesc polinucleare neutrofile şi eozinofile.

Leishmanioza (kala-azar)

Este o boală parazitară care a fost diagnosticată excepţional în zonele sudice ale ţării noastre. S-a întîlnit forma cronică cu hepatosplenomegalie şi anemie şi nu forma acută febrilă, cu splenomegalie voluminoasă, anemie şi disproteinemie. În ambele eventualităţi, există însă o micropoliadenopatie superficială care, uneori, domină simptomatologia şi, în aceste cazuri, puncţia ganglionară şi examenul histologic stabilesc de cele mai multe ori diagnosticul (cu mai puţină exactitate, dar şi cu mai puţine riscuri decît în cazul unei puncţii hepatice sau splenice).

În ganglioni, ca şi în alte organe, apar grămezi de celule reticulare hipertrofiate, în citoplasma cărora, de obicei, se poate pune în evidenţă un mare număr de paraziţi. Pe frotiuri ca şi pe secţiuni colorate cu May-Grünwaldt-Giemsa, paraziţii apar sub forma unor mici granule colorate în violet închis, corespunzînd nucleului şi înconjurate de o citoplasmă rotundă a cărei claritate e diferenţiată de coloraţia mai închisă cenuşie-albăstruie a citoplasmei celulei reticulare. O celulă poate conţine între 10—50 paraziţi sau chiar mai mulţi. Cînd numărul paraziţilor este mic, ei pot fi trecuţi cu vederea aşa încît grămezile de celule reticulare hipertrofiate, răspîndite pe întreaga suprafaţă a secţiunii şi care duc pe alocuri la ştergerea structurii, pot sugera un limfom malign, pe cale de constituire. În aceste cazuri, menţinerea dispoziţiei reţelei de reticulină impune investigaţii în direcţia unei limfadenite reactive.

Există cazuri în care hiperplazia reticulară difuză este însoţită de apariţia, în cordoane, a unor celule limfoplasmocitare, indicînd natura inflamatorie a adenopatiei. S-au mai semnalat şi cazuri în care constituirea de noduli epiteloizi cu celule gigante Langhans era însoţită de diminuarea numărului sau chiar de dispariţia paraziţilor, ca şi cum această modalitate histologică de reacţie ar indica un răspuns imun eficient. În aceste cazuri se ridică însă probleme dificile de diagnostic diferenţial cu tuberculoza. Cînd paraziţii sînt rari şi în cazuri în care hepatosplenomegalia şi hipersplenismul, ca şi anumite indicaţii epidemiologice, pun problema infestaţiei cu Leishmania donovani, diagnosticul se clarifică prin căutarea lor atentă pe frotiuri şi secţiuni.

Pentru colegii aflaţi în situaţia de a oferi asistenţă medicală într-o ţară africană, trebuie subliniată asemănarea modificărilor histologice ganglionare din leishmanioză cu cele din tripanosomiaza africană. În perioade de invazie febrilă, această boală produce de multe ori poliadenopatie cu predominanţă cervicală, în afară de erupţia eritematoasă. Ganglionul prezintă o hiperplazie difuză reticuloendotelială. Pe frotiuri, poate fi pusă în evidenţă forma caracteristică alungită a parazitului. În schimb pe secţiuni, acesta apare în special în sinusurile medulare care au un endoteliu hiperplaziat. Ulterior, odată cu instalarea simptomelor caracteristice ale bolii, adenopatiile regresează, iar ganglionii se fibrozează.

LIMFADENITE IMUNOALERGICE

Spre deosebire de tabloul histologic necaracteristic de limfadenită reactivă nespecifică, întîlnit la majoritatea ganglionilor recoltaţi de la pacienţi cu diferite boli cu caracter imunoalergic, există situaţii în care modificările ganglionare devin mai caracteristice, permiţînd consideraţii nozologice.

Reticuloza lipomelanică Pautrier

În bolile dermatologice cronice, asociate cu prurit, scărpinatul repetat provoacă leziuni cutanate cu eliberare de substanţe lipidice şi melanină care determină hipertrofia ganglionilor regionali, ducînd la apariţia acestei reticuloze. Ganglionii reacţionaţi pot atinge dimensiuni considerabile, suprafaţa de secţiune fiind proeminentă şi de culoare gălbuie-palidă.

Microscopic, se constată o hiperplazie reticulară difuză predominant interfoliculară, cu conservarea structurii. Dacă unele celule reticulare îşi păstrează dimensiunile obişnuite, altele în schimb se hipertrofiază prin acumularea de material lipidic sub formă de vacuole clare, care dau un aspect spumos citoplasmei umflate. Multe din aceste celule conţin şi granule de pigment brun-negricios, care reacţionează pozitiv la coloraţiile pentru melanină (Fontana, Lillie). Concomitent, există o apreciabilă hiperplazie vasculară, subcapsular, în hil, precum şi la nivelul septurilor conjunctive unde se observă un număr crescut de arteriole, venule sau capilare cu endoteliul turgescent. În jurul acestor vase de neoformaţie, există şi grămezi de celule reticulare hipertrofiate, conţinînd granule de pigment brun-negricios, care — dacă reacţionează negativ pentru

melanină — se colorează în albastru cu Perls, indicîndu-se astfel natura lor hemosiderinică. Un număr apreciabil de plasmocite eozinofile și mastocite completează tabloul histologic.

Macrofagele încărcate cu melanină trebuie diferențiate de celulele melanice care constituie metastaza ganglionară a unui melanom malign neidentificat. Atipiile evidente din ultimul caz, importanța placardelor tumorale, ca și prezența mitozelor — de multe ori atipice — pledează pentru metastază, în timp ce lipsa acestor semne sugerează mai degrabă, în concordanță cu circumstanțe clinice, o reticuloză lipomelanică.

Lupusul eritematos

Biopsia ganglionară în lupusul eritematos se face cu scop diagnostic numai în formele necaracteristice ale acestei boli — forme oligosimptomatice care evoluează numai cu febră, stare generală alterată și adenopatie.

Ganglionii hipertrofiați prezintă, la microscop, aspectul unei hiperplazii reticulare difuze. Centrii germinali apar hipertrofiați, la nivelul lor există mitoze mai numeroase, dar tipice; între corticală și medulară apar și foliculi secundari. Celulele reticulare hiperplaziate se întîlnesc și în regiunea interfoliculară, precum și în cordoanele medulare. Endoteliul acestora este hipertrofiat, iar în lumen, se întîlnesc, pe lîngă macrofage, limfocite și plasmocite. Numeroase plasmocite pironinofile se observă și în cordoane, dispuse de multe ori în grămezi.

Existența unui lupus eritematos este sugerată, pe lîngă numărul mare de plasmocite pironinofile, de prezența corpilor hematoxilinofili și a zonelor de degenerescență și necroză fibrinoidă. Corpii hematoxilinofili reprezintă granulații rotunde sau alungite, adesea grupate în grămezi de dimensiuni inegale, care se colorează intens cu hematoxilină și sînt PAS-pozitive. Au o dispoziție extracelulară și sînt înconjurate de polinucleare și plasmocite, dar pot fi conținute și de celulele reticulare hipertrofiate. Se găsesc în special în jurul unor zone de necroză care sînt destul de frecvente în diferite regiuni ale ganglionului. Uneori, la periferia acestor zone de necroză, pot apare fibre umflate PAS-pozitive, indicînd un proces de degenerescență fibrinoidă. Același aspect poate fi întîlnit și în pereții vaselor, uneori mult sporite ca număr.

Asocierea acestor semne luate izolat fără să fie caracteristică, indică necesitatea investigării în direcția unui lupus eritematos (executarea probelor pentru punerea în evidență a fenomenului LE și căutarea anticorpilor antinucleari).

În ganglionul lupic ca și în alte limfadenite inflamatorii, citologia nu este deloc specifică, fiind identică cu aceea a unui ganglion în care leziunile inflamatorii coexistă cu cele nodulare și de necroză. Ar fi totuși de menționat numărul mare de plasmocite și prezența, în citoplasma unora din ele, a unor incluziuni destul de mari, rotunde sau ovalare, cu un contur precis (Fig. 101, 102, 103; Pl XXI). Culoarea lor este albastră palidă cu o discretă nuanță roz-violetă. Examinate la microscopul optic, majoritatea incluziunilor sînt omogene, unele din ele putînd prezenta striațiuni. Consistența lor pare fermă, producînd — în dreptul lor — o înfundare a nucleului, fapt ce se observă chiar și în plasmocitele aflate în mitoză. Aceste incluziuni nu trebuie confundate cu corpii Russel care sînt mai imprecis delimitați, mai puțin omogeni (apar ca o pată de altă culoare în interiorul citoplasmei, păstrînd un timp structura acesteia) și nu deformează nucleul decît atunci cînd se hialinizează. Cu siguranță că incluziunile se formează tot prin acumularea de diferite substanțe proteice.

Boala lui Whipple

Interesul pentru examenul histologic al ganglionilor în boala lui Whipple constă în faptul că, în această boală — în contextul datelor clinice — diagnosticul poate fi stabilit — în general — din aspectul microscopic al ganglionilor mezenterici; uneori însă, și din cel al ganglionilor periferici.

Substratul anatomopatologic esențial constă în depunerea de lipide, în cea mai mare parte neutre, în mucoasa intestinului subțire, ca și în ganglionii mezenterici, care prezintă, la examenul cu ochiul liber, mici granulații gălbui. Tulburarea de absorbție a grăsimilor s-ar datora unor defecte de permeabilitate a limfaticelor intestinale, ca și unei deficiențe a metabolismului sărurilor biliare, ambele determinate genetic. Mai nou, s-au incriminat infecții microbiene prelungite și grave ale intestinului subțire, boala ameliorîndu-se sau chiar vindecîndu-se în urma unei antibioterapii intense prelungite.

În mod uzual, în ganglionii mezenterici, dar și în cei periferici, se întîlnește o hiperplazie reticuloendotelială difuză cu păstrarea structurii organului. Se întîlnesc, în special în vecinătatea sinusurilor limfatice, grămezi de celule reticulare hipertrofiate, cu citoplasma spumoasă. Uneori, aceste celule iau un caracter epiteloid, iar prezența a rare celule gigante multinucleate aduce în discuție tuberculoza. Lipsește însă necroza și, în ganglionii mezenterici, se întîlnesc picături mari de grăsime extracelulară sau chiar spații umplute cu material

care reacţionează cu coloranţii grăsimilor neutre; în ganglionii periferici, aceste depozite grăsoase se văd mai rar (Fig. 104).

În acelaşi timp, în celulele hipertrofiate se pot pune în evidenţă granulaţii constante PAS-pozitive, bine delimitate, repartizate neregulat, abundente în unele celule, rare sau lipsind cu desăvîrşire în altele. Aceste granulaţii rezistă digestiei amilazice, spre deosebire de glicogen şi ar fi, de fapt, resturi de bacterii fagocitate. Prezenţa lor — alături de depunerea de grăsimi — permite diagnosticul la pacienţii care slăbesc în greutate şi forţe fizice, şi prezintă steatoree şi poliartrită.

Limfadenite alimentare şi medicamentoase

În cazuri mai rare, se execută biopsia unor ganglioni măriţi în urma unei reacţii alergice induse de factori alimentari sau medicamentoşi care, pînă la urmă, constituie singura explicaţie posibilă, atît prin excluderea altor cauze, cît mai ales prin repetarea accidentului ganglionar la un nou contact cu alergenul respectiv. Adenopatiile sînt, de obicei, cervicale, dar pot fi generalizate, ganglionii ajungînd la dimensiuni apreciabile. Adenopatia este, de multe ori, însoţită de febră, erupţii cutanate şi eozinofilie sanguină.

Microscopic, se constată prezenţa unei hiperplazii reticuloendoteliale difuze, de cele mai multe ori cu conservarea structurii. Se întîlnesc mitoze numeroase şi, foarte rar, hiperplazia celulară duce la o ştergere a structurii ganglionului, punînd problema unui limfom malign pe cale de constituire, mai ales cînd capsula apare interesată şi depăşită. Un astfel de caz a fost observat de Crăciun la o pacientă ce prezenta alergie la consumul de crustacee.

Un număr apreciabil de eozinofile în lipsa celulelor Reed-Sternberg, precum şi prezenţa de focare constante de necroză, alături de o reţea de reticulină de aspect normal, indică caracterul benign al hipertrofiei. Cel mai valabil argument este, însă, involuţia ganglionului în timp, în lipsa contactului cu substanţa alergizantă sau, dimpotrivă, apariţia hipertrofiei la un nou contact cu această substanţă.

TULBURĂRI DE METABOLISM

Ganglionii limfatici pot fi interesaţi şi în cursul unor boli mai rare, cu evoluţie de multe ori malignă, caracterizate prin hiperplazia unor celule histiocitare încărcate cu substanţe lipidice de natură diferită. În două din ele, boala Gaucher şi boala Niemann-Pick, există o reală perturbare a metabolismului lipidic, asociată cu hiperlipemie, ceea ce justifică denumirea de reticuloze de acumulare sau tezaurismoze. Alte trei boli, granulomul eozinofil, boala Hand-Schüller-Christian şi boala Letterer-Siwe, reprezintă forme evolutive ale aceluiaşi proces patologic, histocitoza X, caracterizat prin hiperplazia celulelor histiocitare care se încarcă cu colesterol.

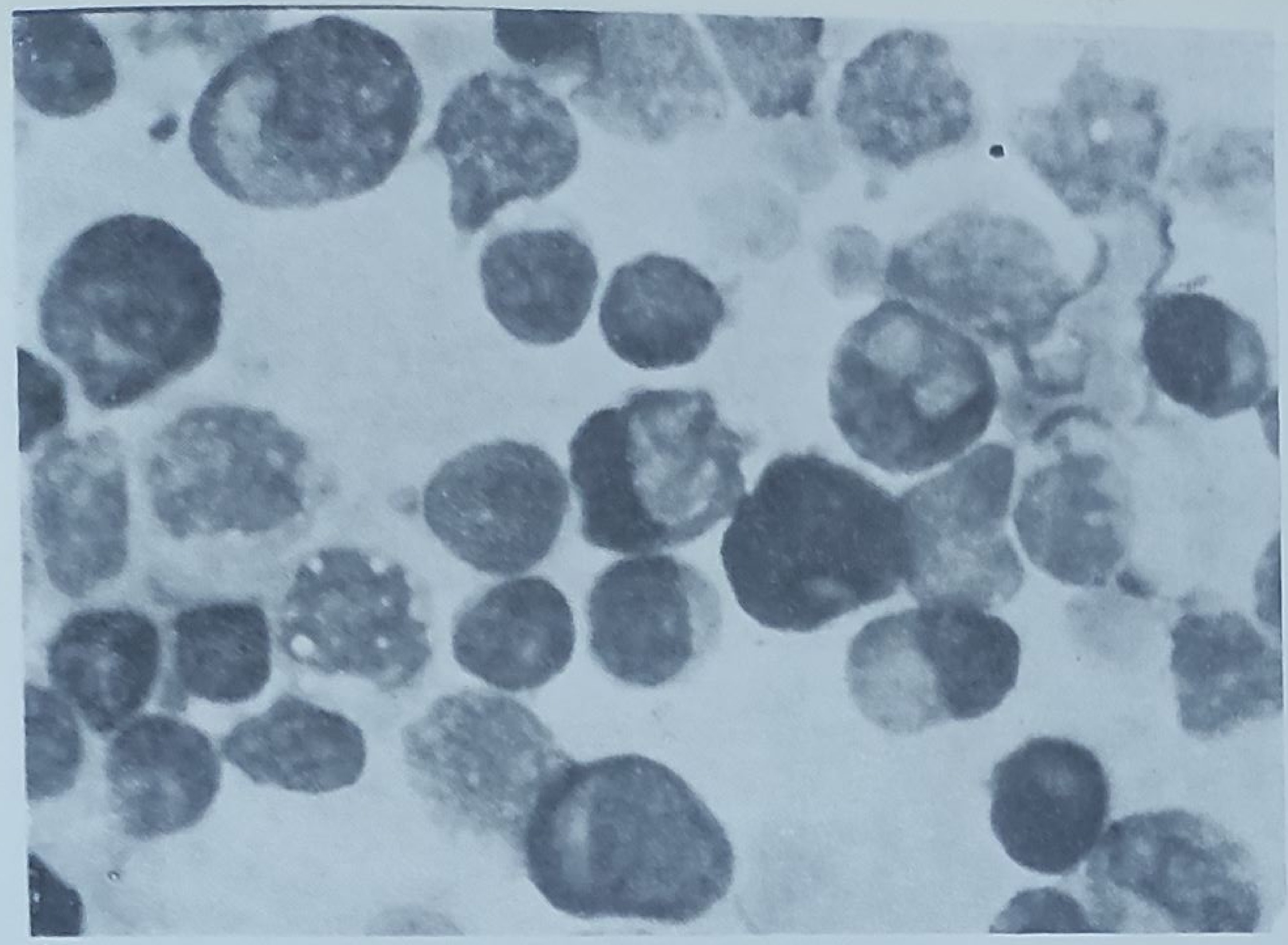
Chiar dacă leziunile ganglionare nu sînt constante în aceste boli, cînd sînt prezente, pot fi de multe ori atît de caracteristice, încît în lumina datelor clinice şi a altor date de laborator, au o deosebită importanţă în stabilirea diagnosticului.

Boala lui Gaucher

Este expresia depunerii unui cerebrozid, cherazina, în organele conţinînd celule reticuloendoteliale. La adult, ea are o evoluţie cronică, în timp ce la copii, unde este mai rară, îmbracă un caracter acut. Semnul principal al acestei boli este o splenomegalie considerabilă, asociată cu hepatomegalie moderată, anemie, leucopenie, coloraţia gălbuie-brună a tegumentelor şi apariţia de plăci gălbui pe conjunctivă, pe ambele părţi ale corneei.

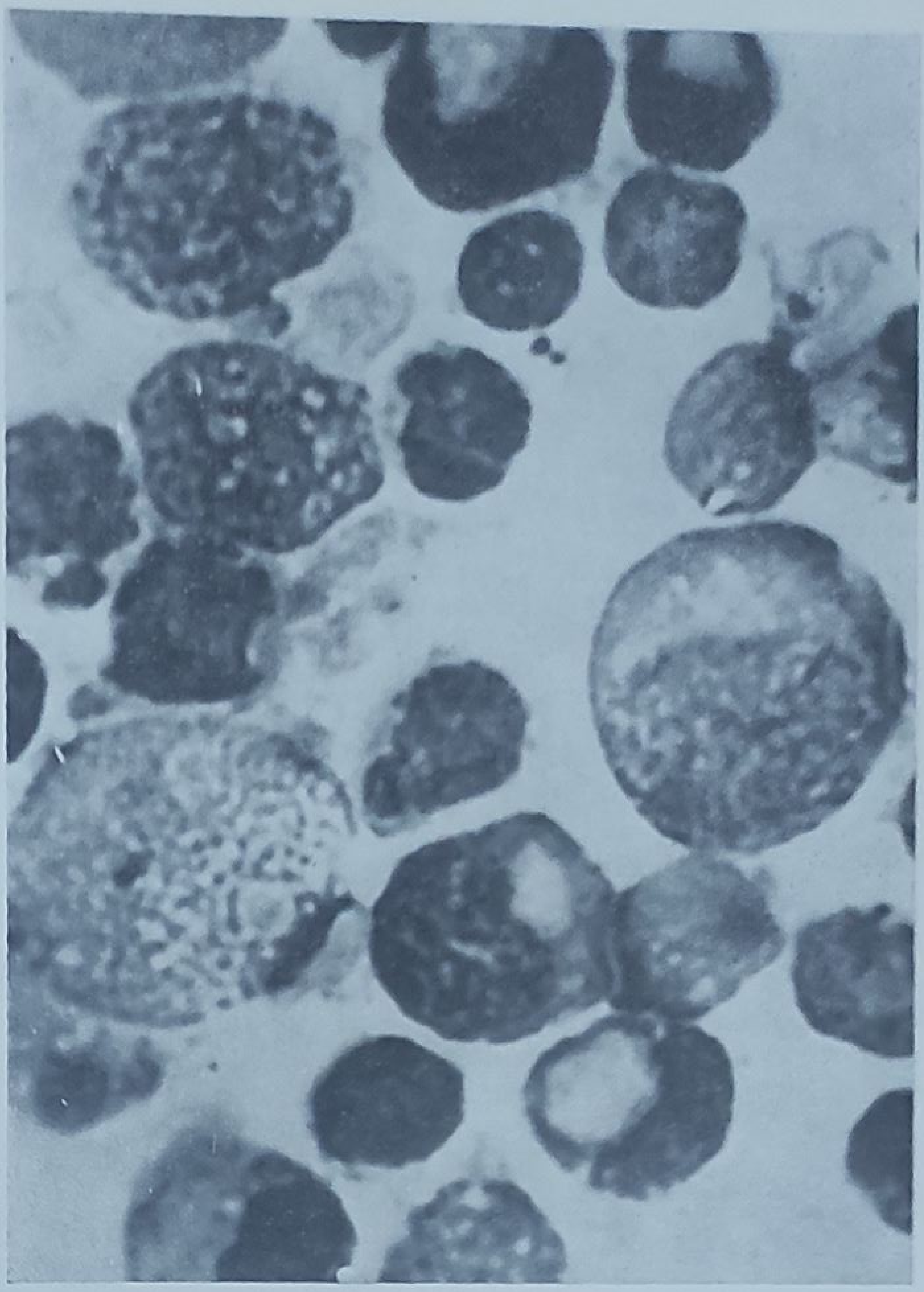
Interesarea ganglionară este rară. Cînd există însă, este foarte caracteristică. Structura normală a ganglionului este înlocuită de grupuri de celule mari de 20—30 μ, cu citoplasmă clară şi nucleu mic, rotund, de multe ori excentric. Citoplasma prezintă o dispoziţie filamentoasă, caracteristică, datorită structurii cristaline a lipoidului (Fig. 105—106). La congelaţie, pe secţiuni, aceasta se colorează slab cu coloranţii obişnuiţi ai grăsimilor, dar reacţionează intens cu PAS (substanţa face parte din grupa glicolipidelor), precum şi cu reactivul Weigert pentru lipide complexe.

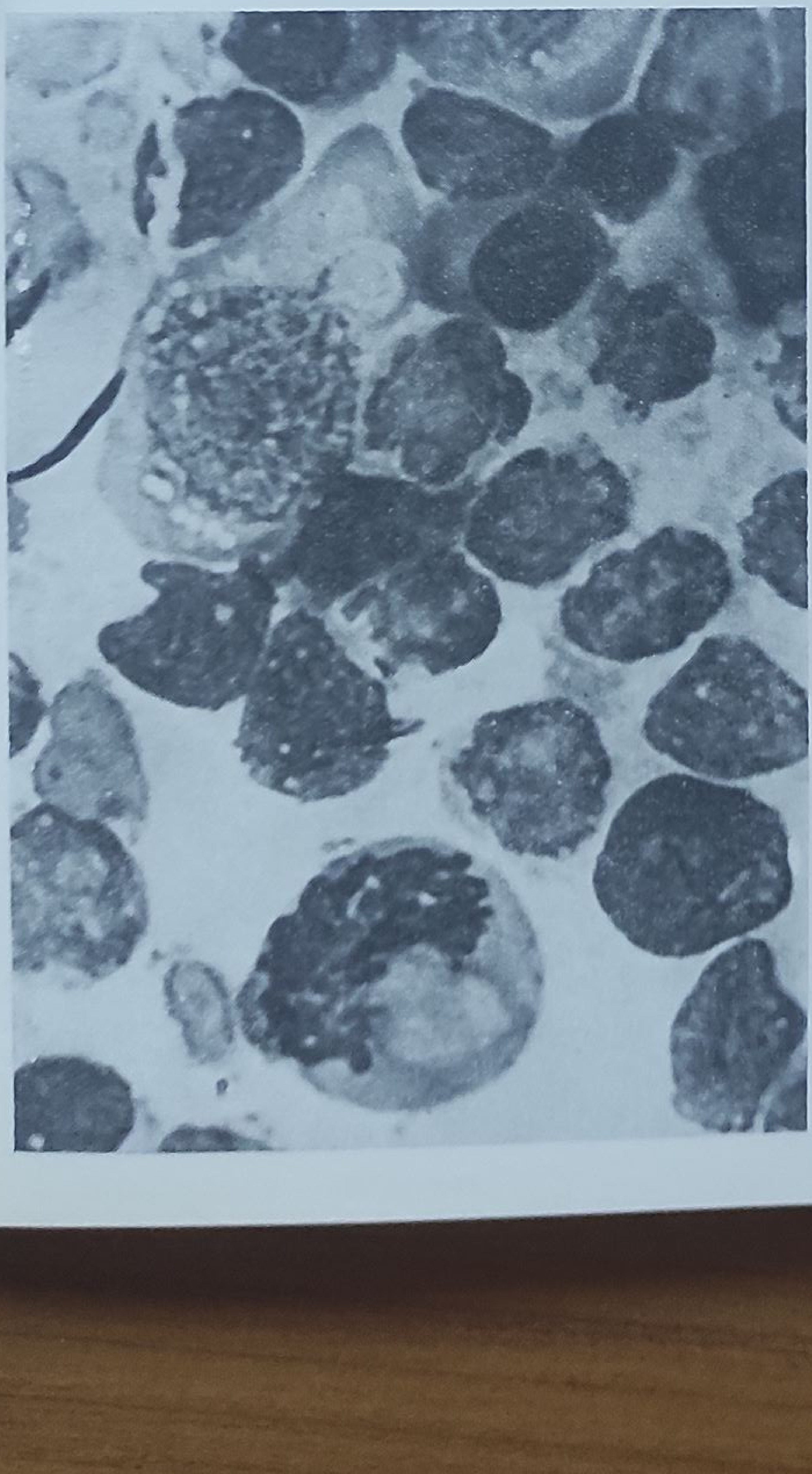
Din punct de vedere citologic, celula Gaucher are un aspect caracteristic: mare, rotundă sau alungită, uneori poliedrică, cu citoplasma palidă, în care distingem condensări filamentoase alungite sau lamelare, care înconjoară nucleul ca nişte foi de ceapă; nucleul, de obicei mic, rotund, este situat central sau excentric (Fig. 107). Aceasta este forma sub care a fost descrisă ca fiind celula specifică în boala Gaucher. Alături de aceste celule tipice, există şi alte celule macrofage, cu vacuole mai mari sau mai mici (Fig. 108) sau cu o citoplasmă palidă cu nuanţe de culori diferite, acidofile, cenuşii sau bazofile (Fig. 109). În formele rare de boală Gaucher, în care celulele de acest



▲
FIG. 101 Lupo-eritematoviscerită. Plasmocite cu incluziuni.

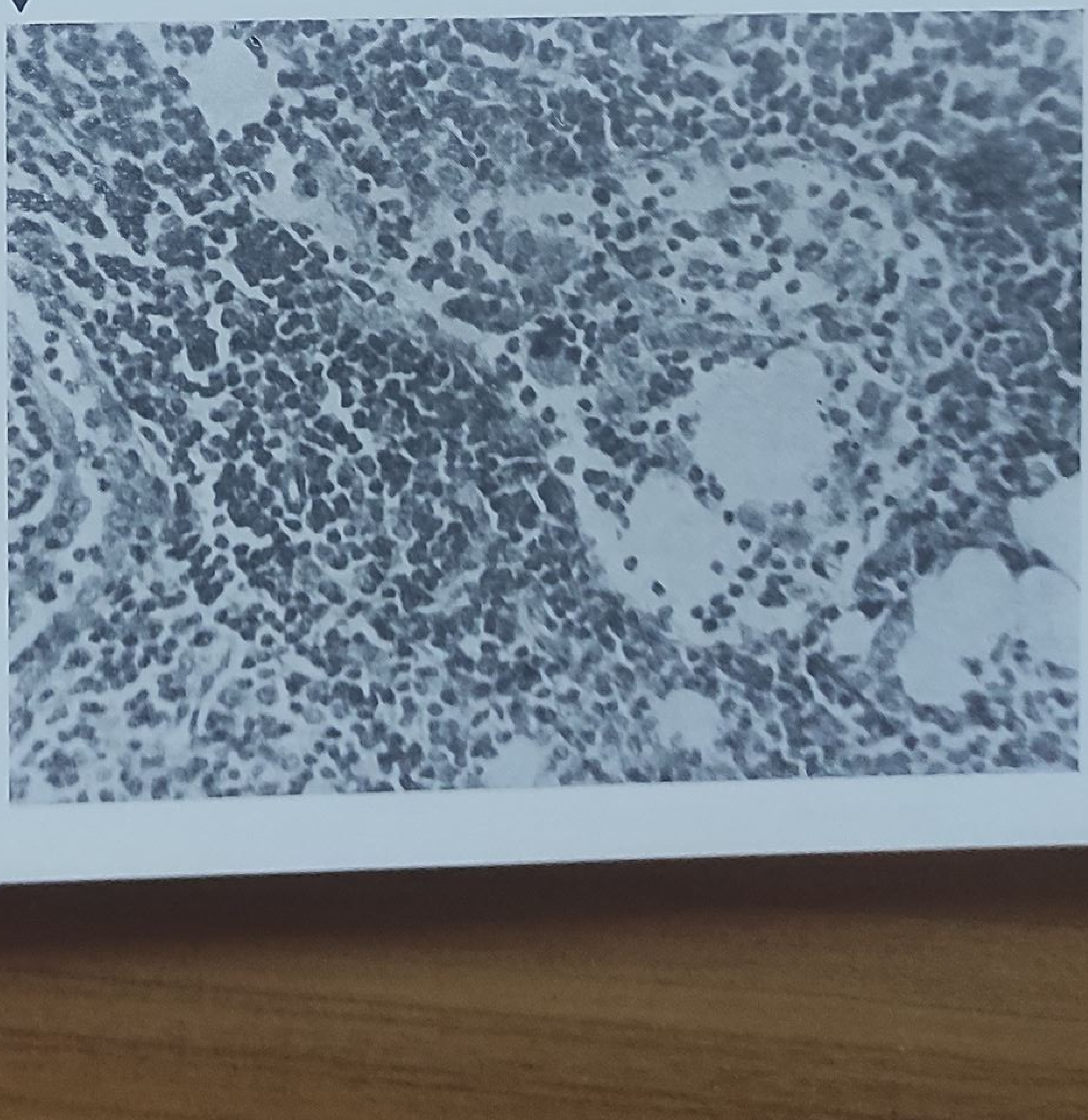
FIG. 102 Idem. Celule reticulare, plasmoblast, plasmocite cu incluziuni. ▶

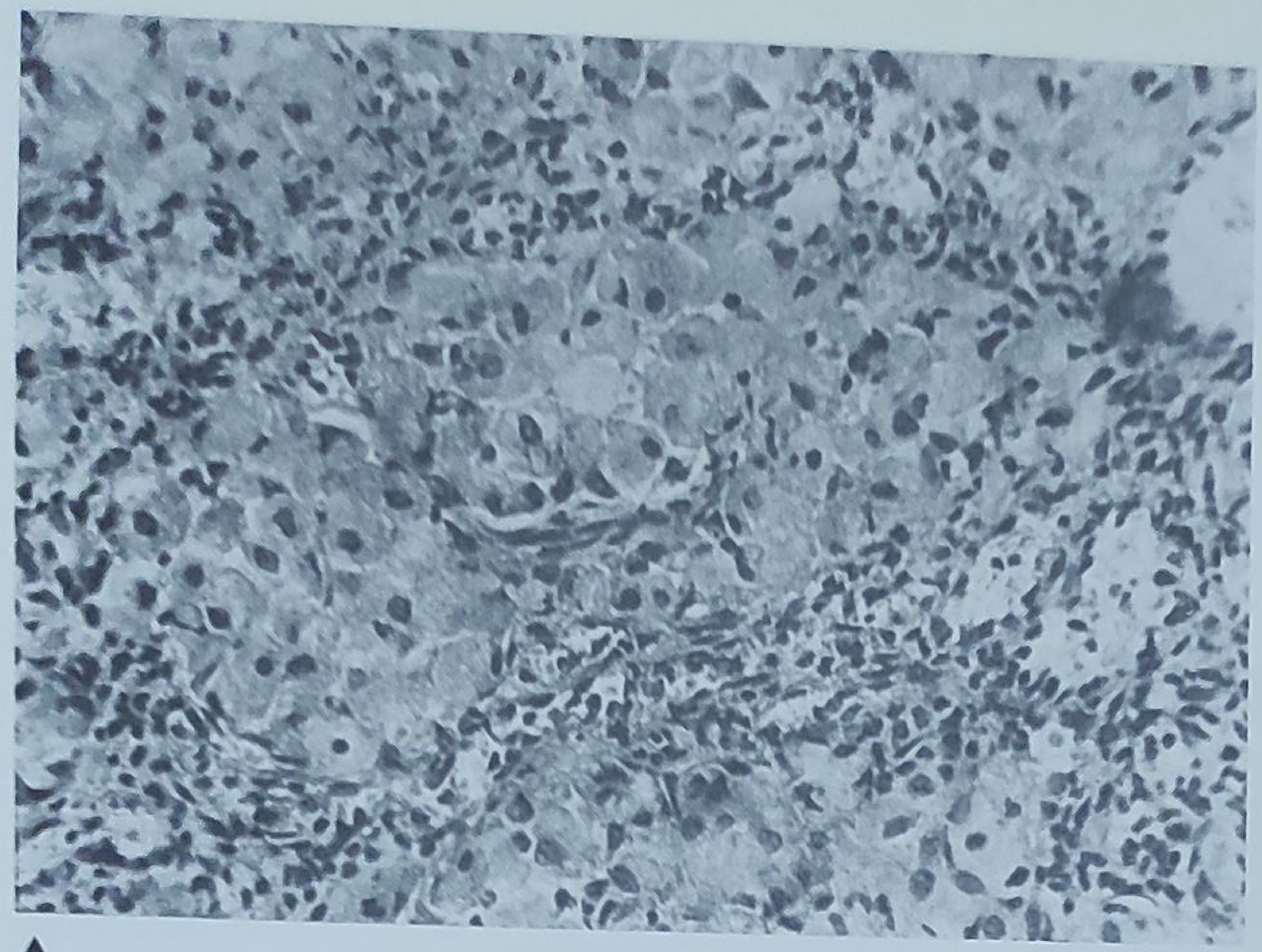




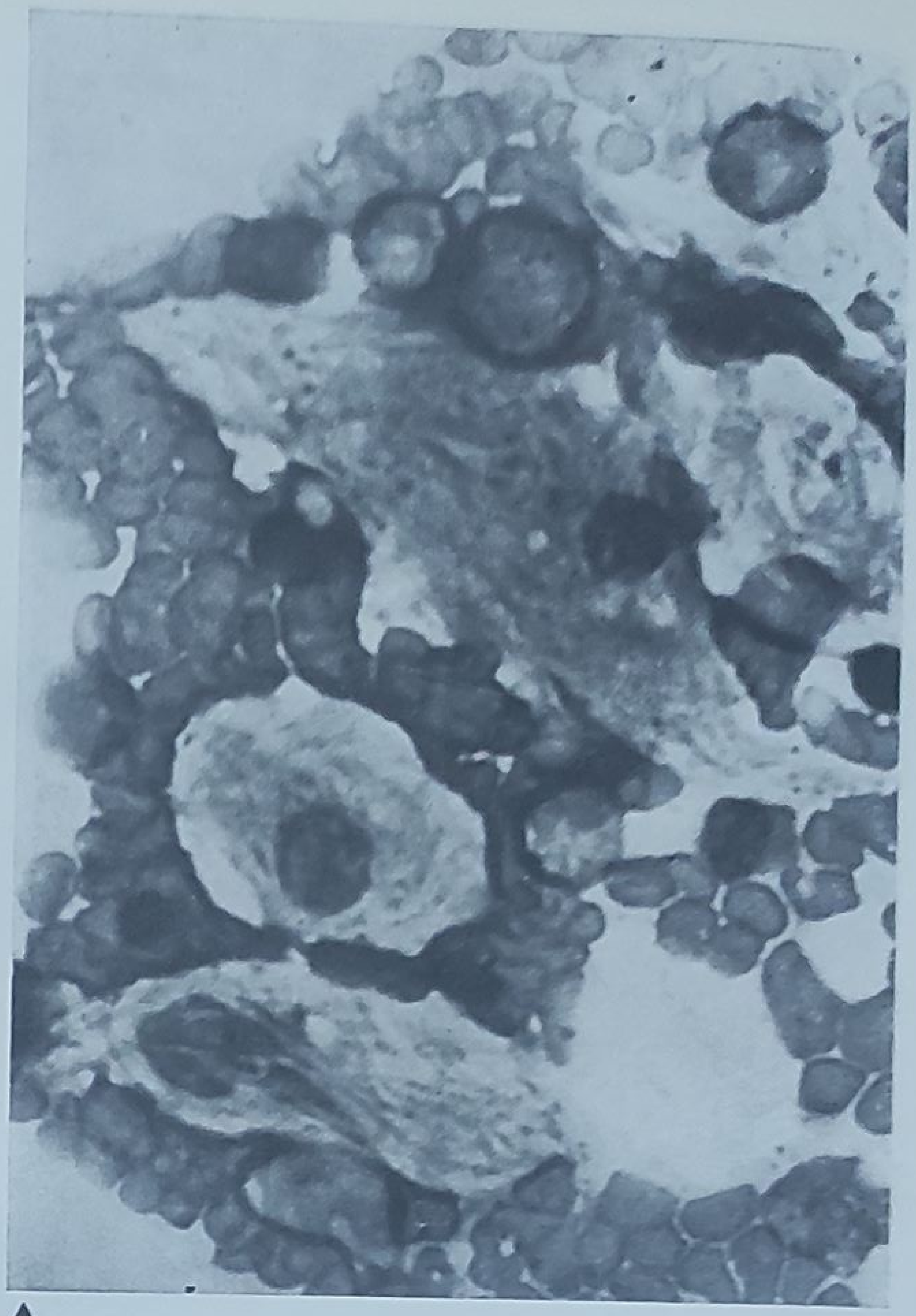
◀ FIG. 103 Idem. Celulă mare hiperbazofilă, histiocite, plasmocit în mitoză cu incluziune care comprimă nucleul fragmentat.

FIG. 104 Boala lui Whipple. Grupuri de histiocite hipertrofiate cu citoplasma clară, vacuolară. H-E, 50×10
▼





▲
FIG. 105 Boala lui Gaucher. Grămezi de histiocite mari, rotunde sau alungite, cu nucleu de multe ori excentric şi citoplasmă clară, încărcată cu cherazină. H-E, 20×10



▲
FIG. 107 Idem. Celule Gaucher tipice în ganglion.

FIG. 106 Boala lui Gaucher. Se remarcă aspectul caracteristic lamelar al citoplasmei datorat structurii cristaline a substanţei grase. H-E, 60×10
▼

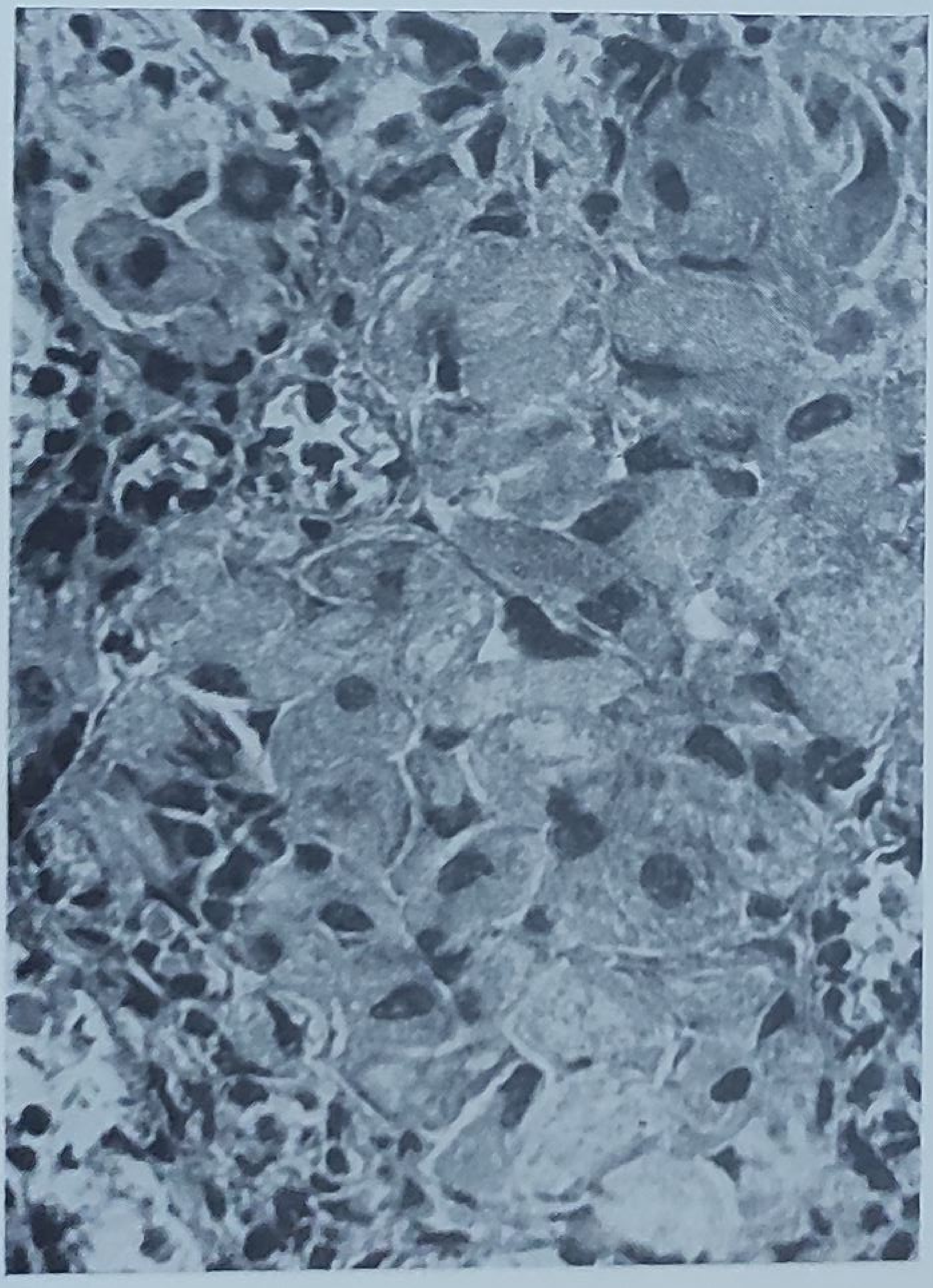
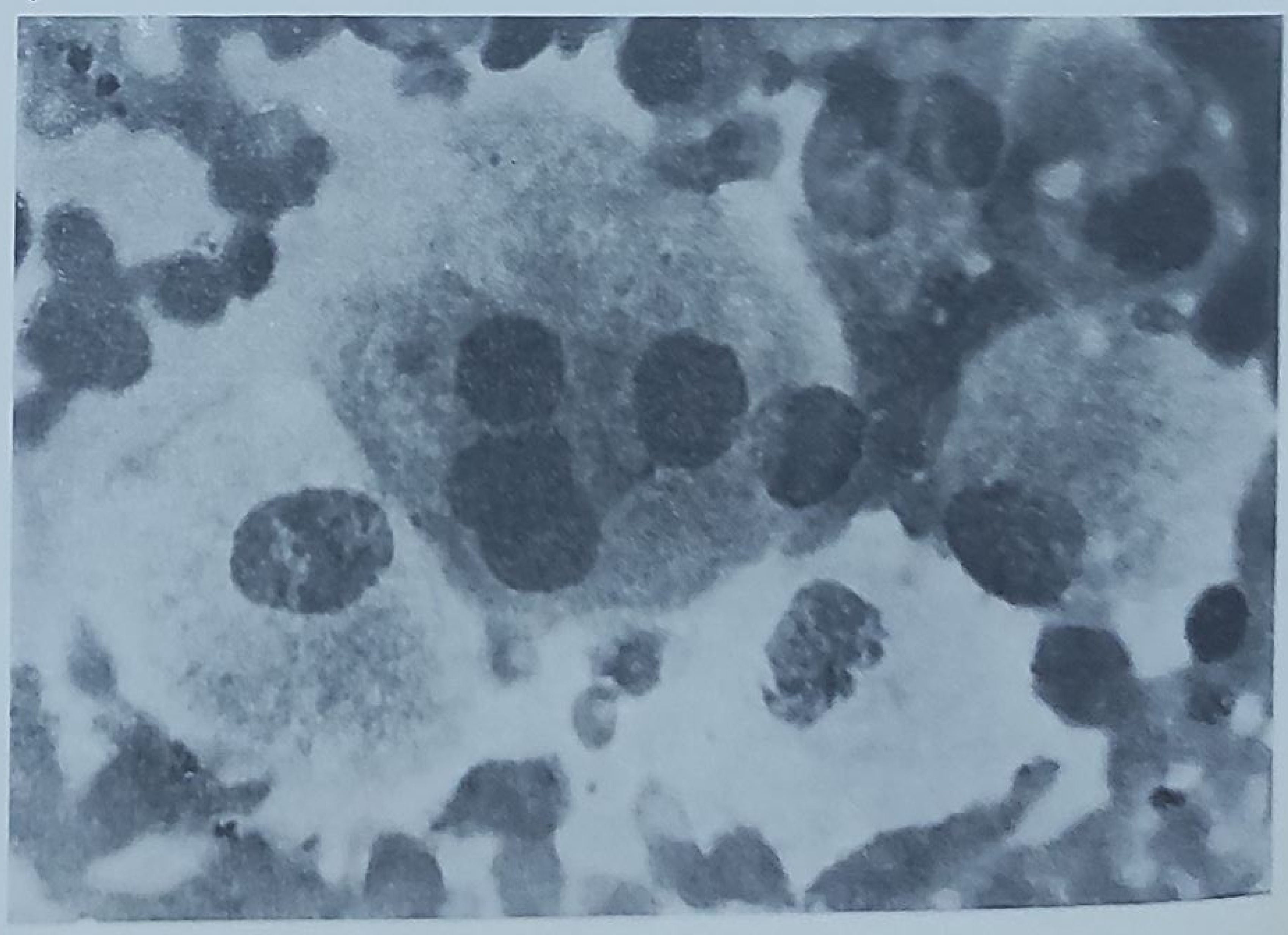
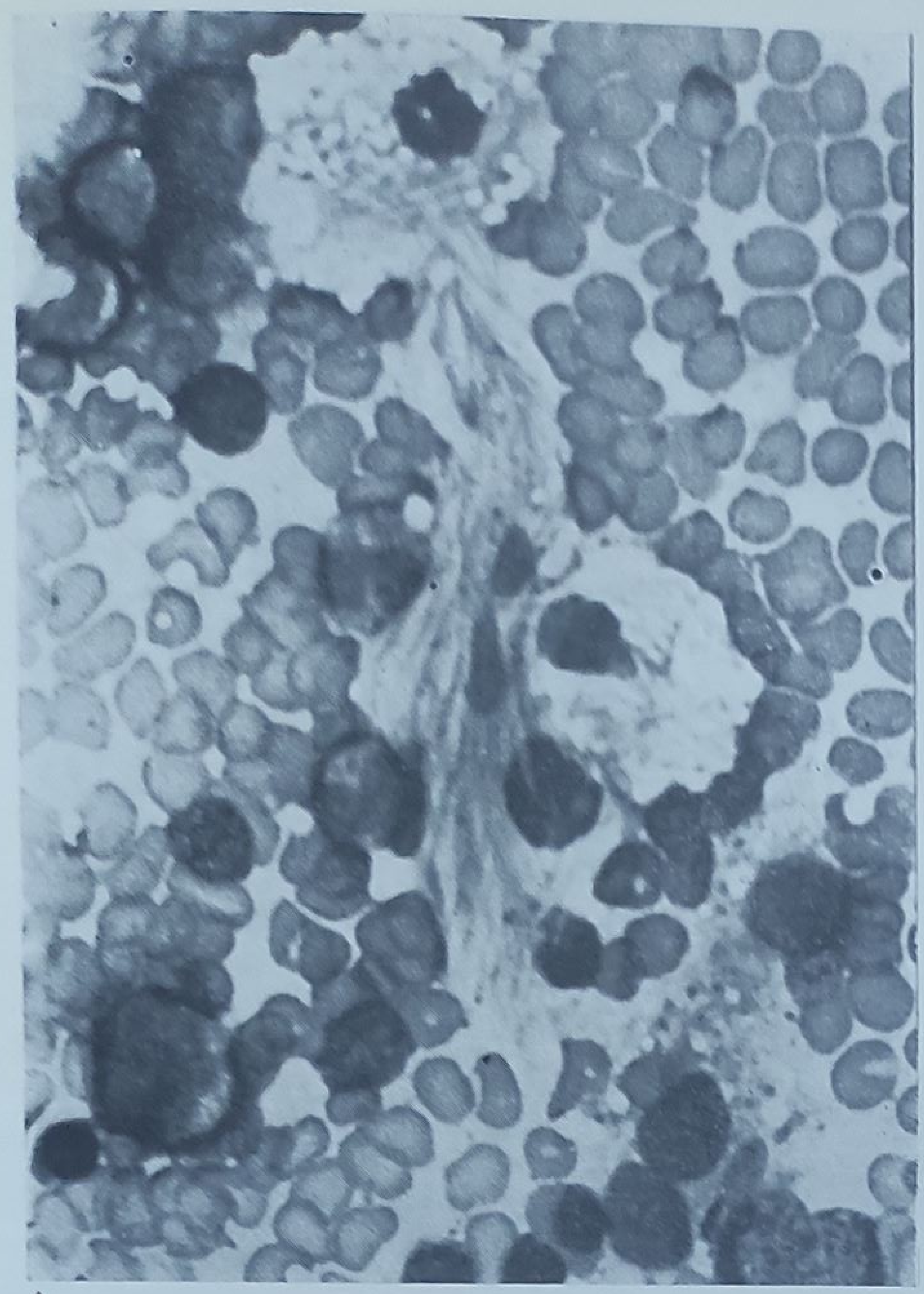
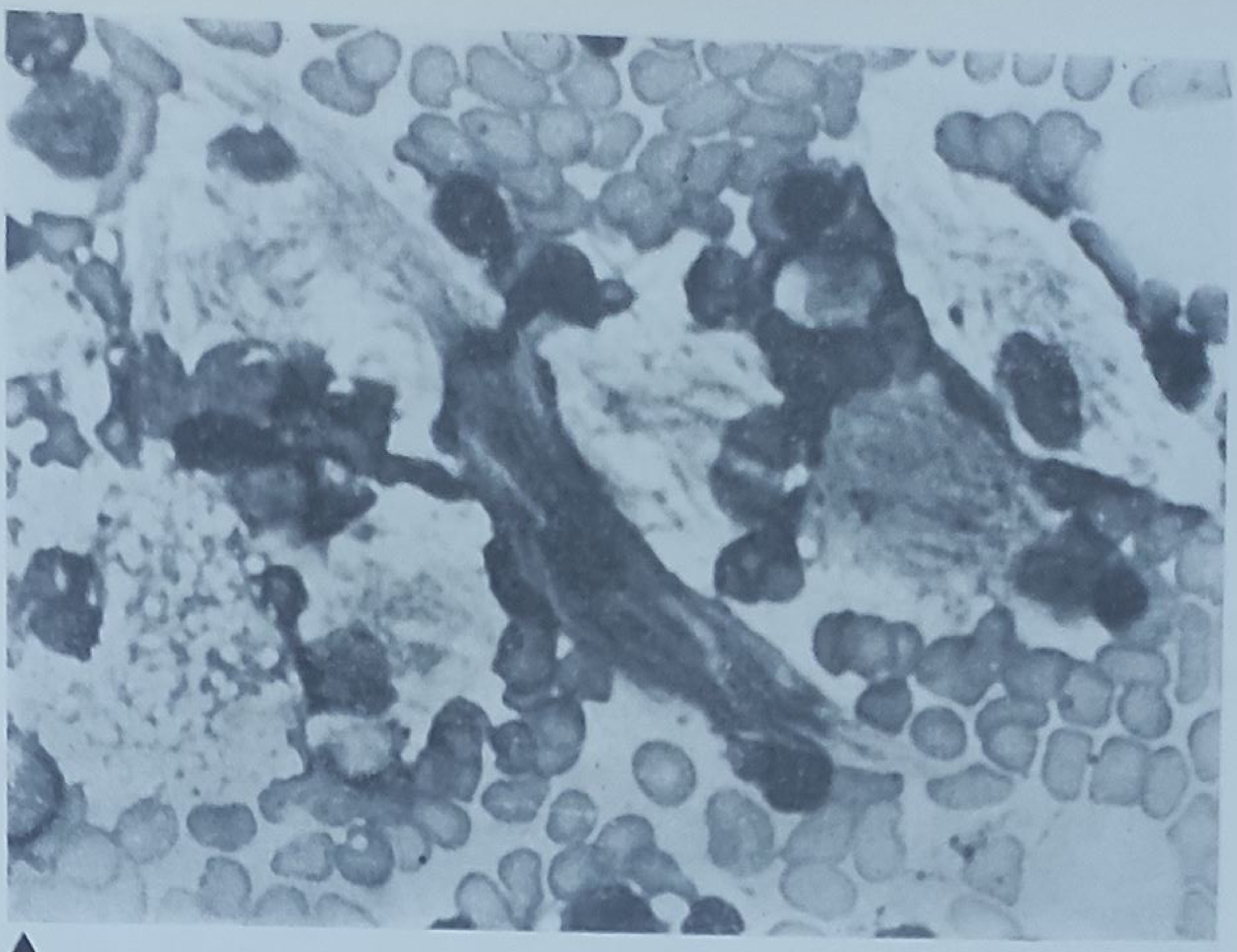


FIG. 108 Idem. Celule Gaucher spumoase în ganglion.
▼





▲
FIG. 109 Idem. Celule Gaucher lamelare și cu microvacuole, izolate în măduvă.



▲
FIG. 110 Idem. Sub formă de placarde.

FIG. 111 Idem. Celule Gaucher cu citoplasmă spumoasă palidă și celulă mare multinucleată cu citoplasmă cenușie, din splină.
▼

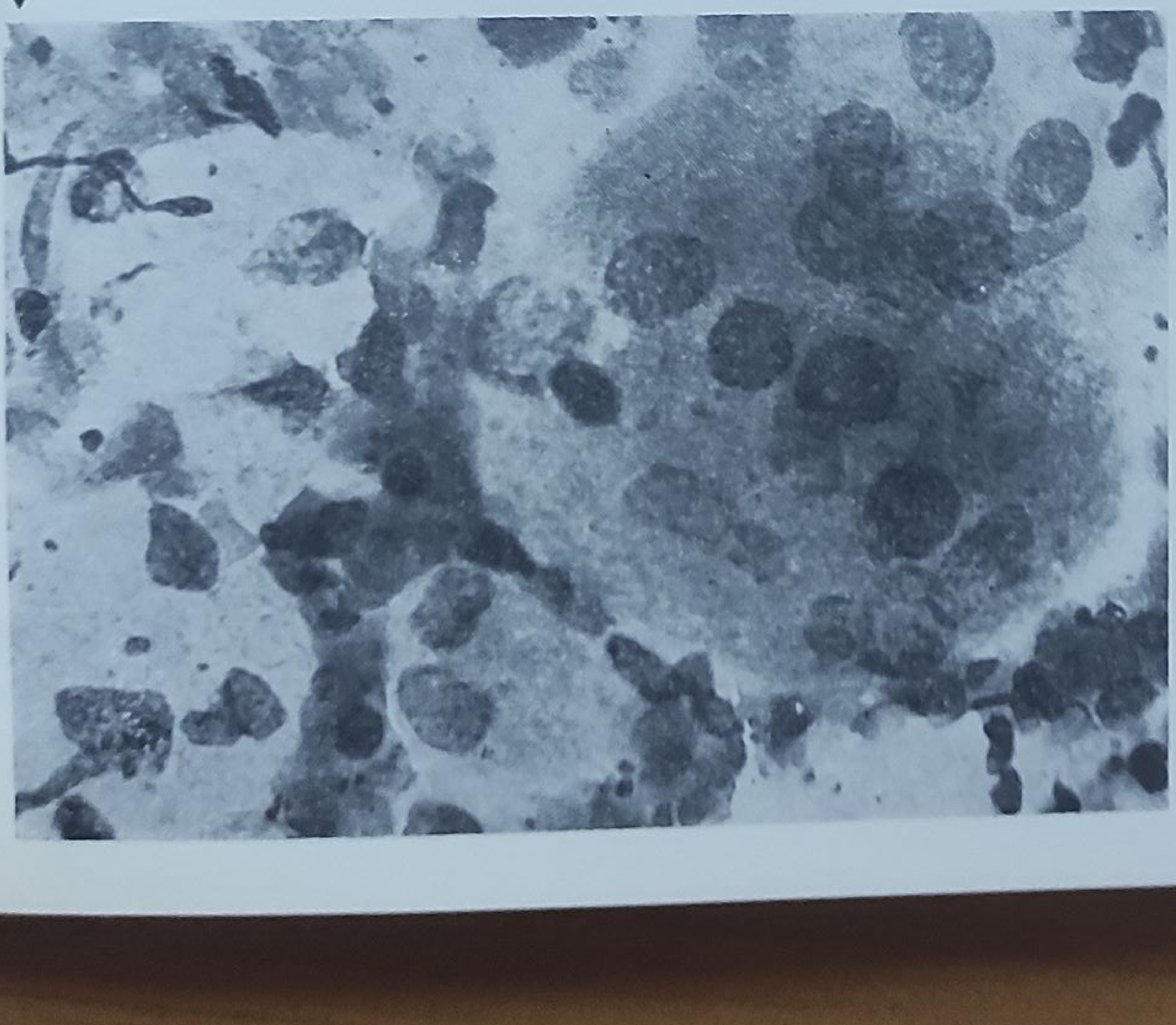
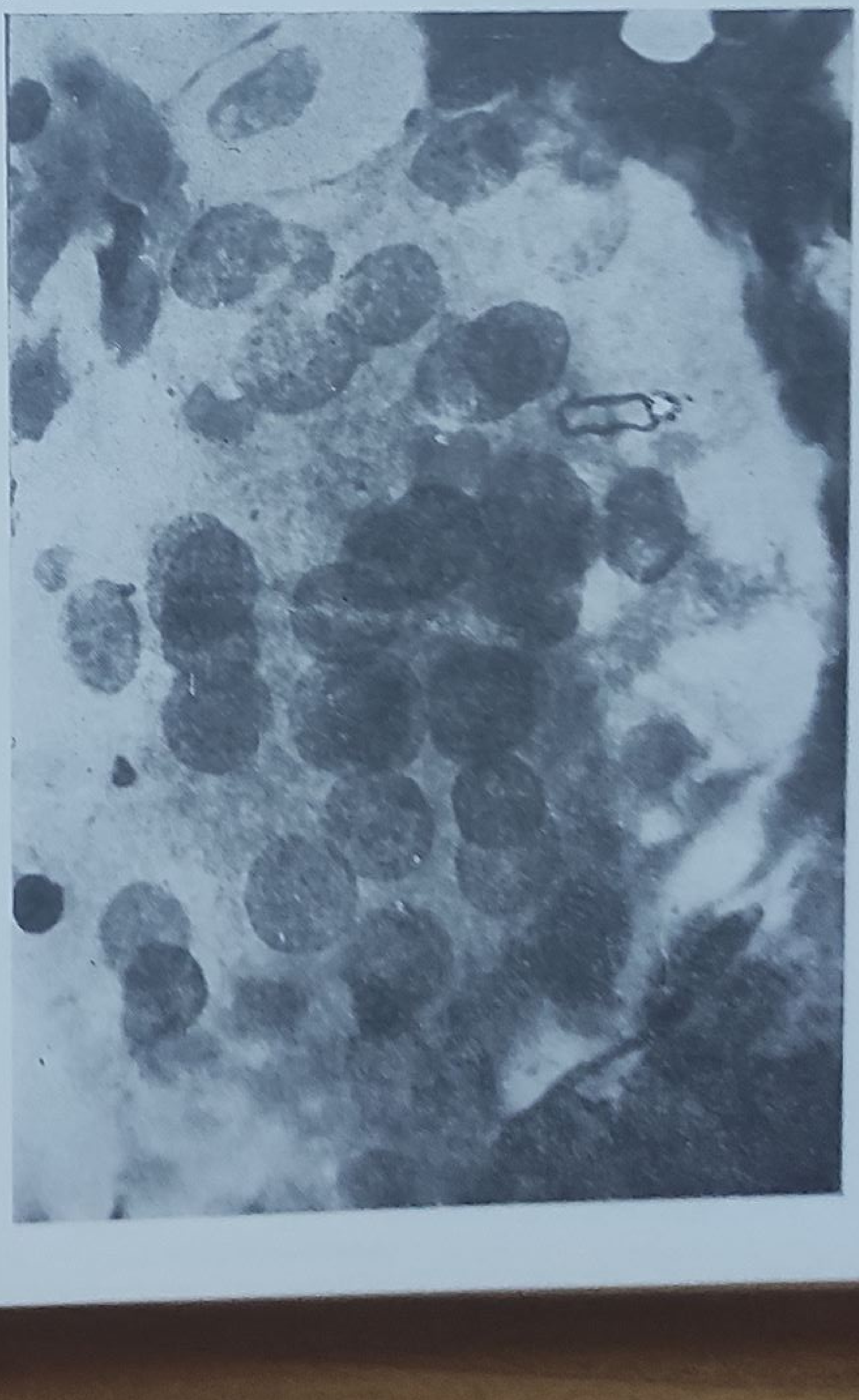
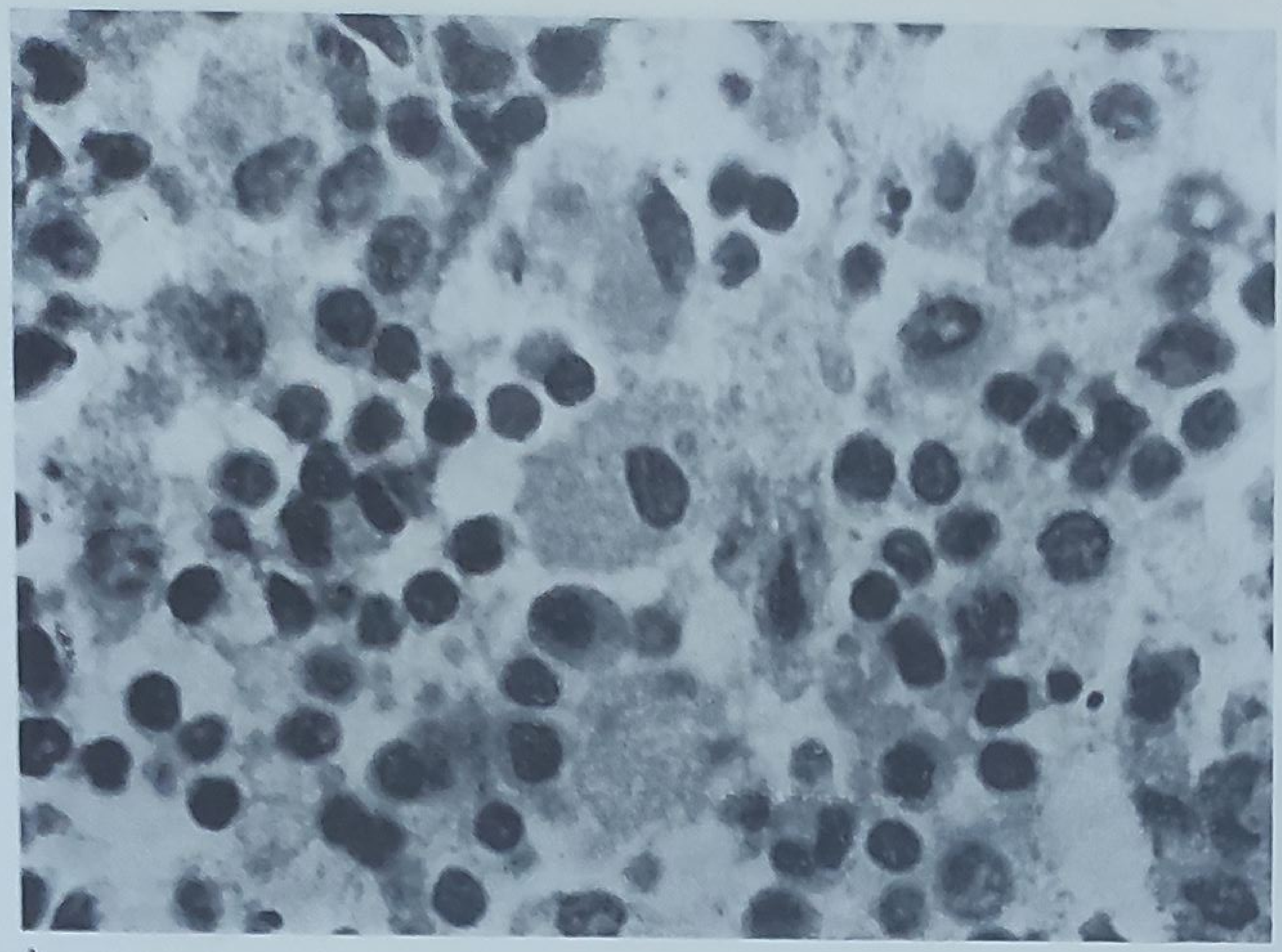


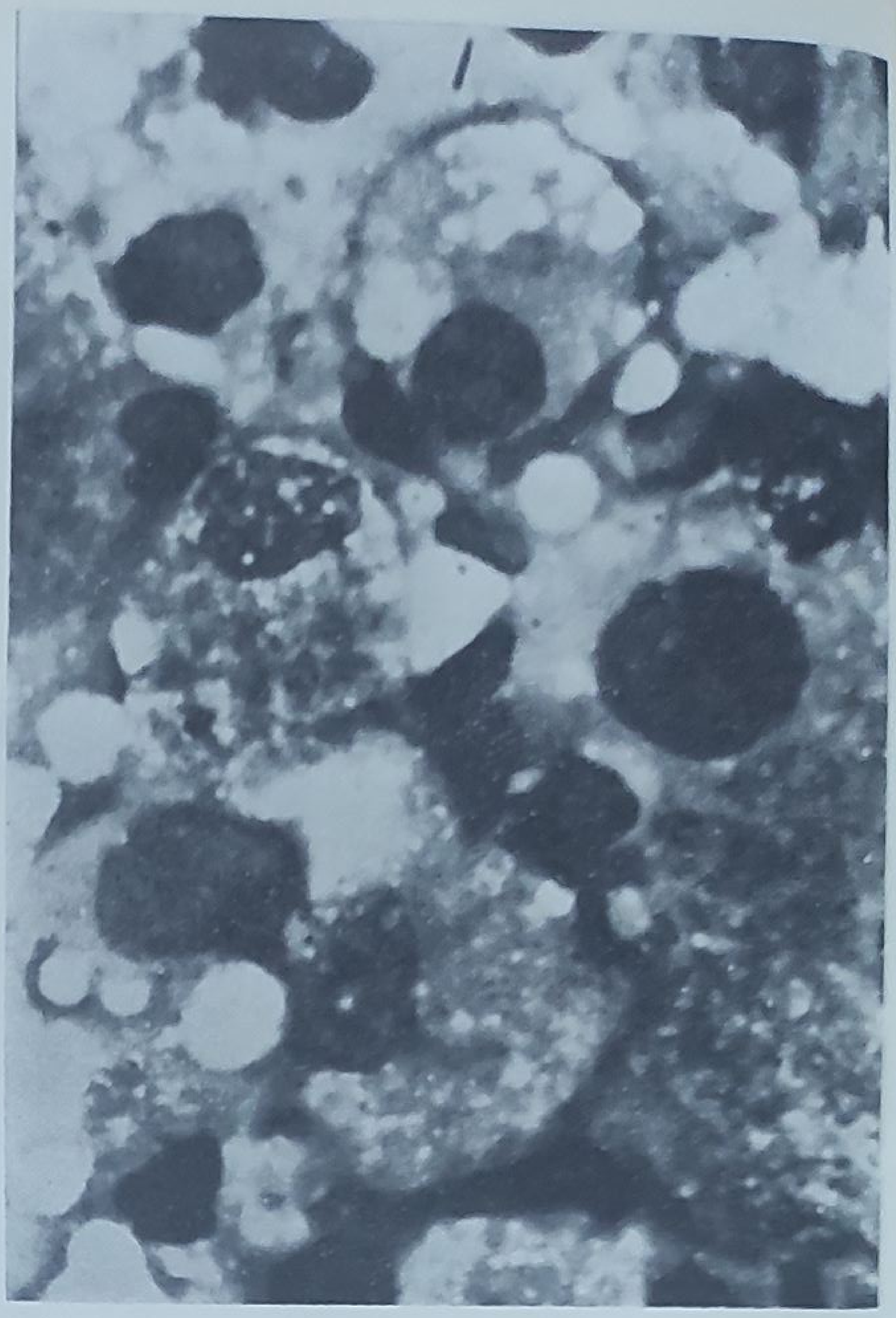
FIG. 112 Idem. Celulă Gaucher multinucleată, uriașă, în splină.
▼

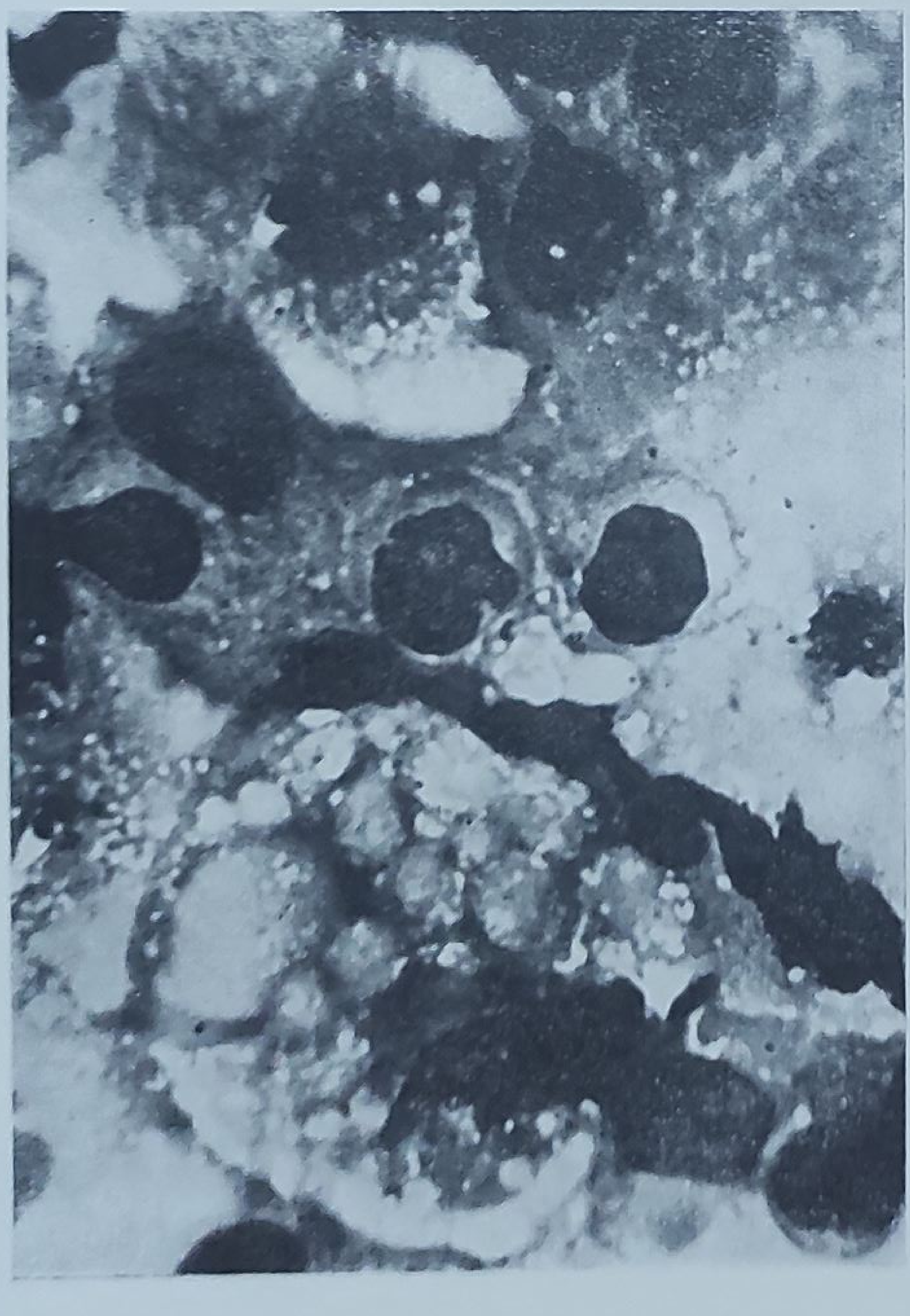




▲
FIG. 113 Boala lui Niemann-Pick. Celule mari spumoase, uneori cu nucleu dublu. H-E, 60×10

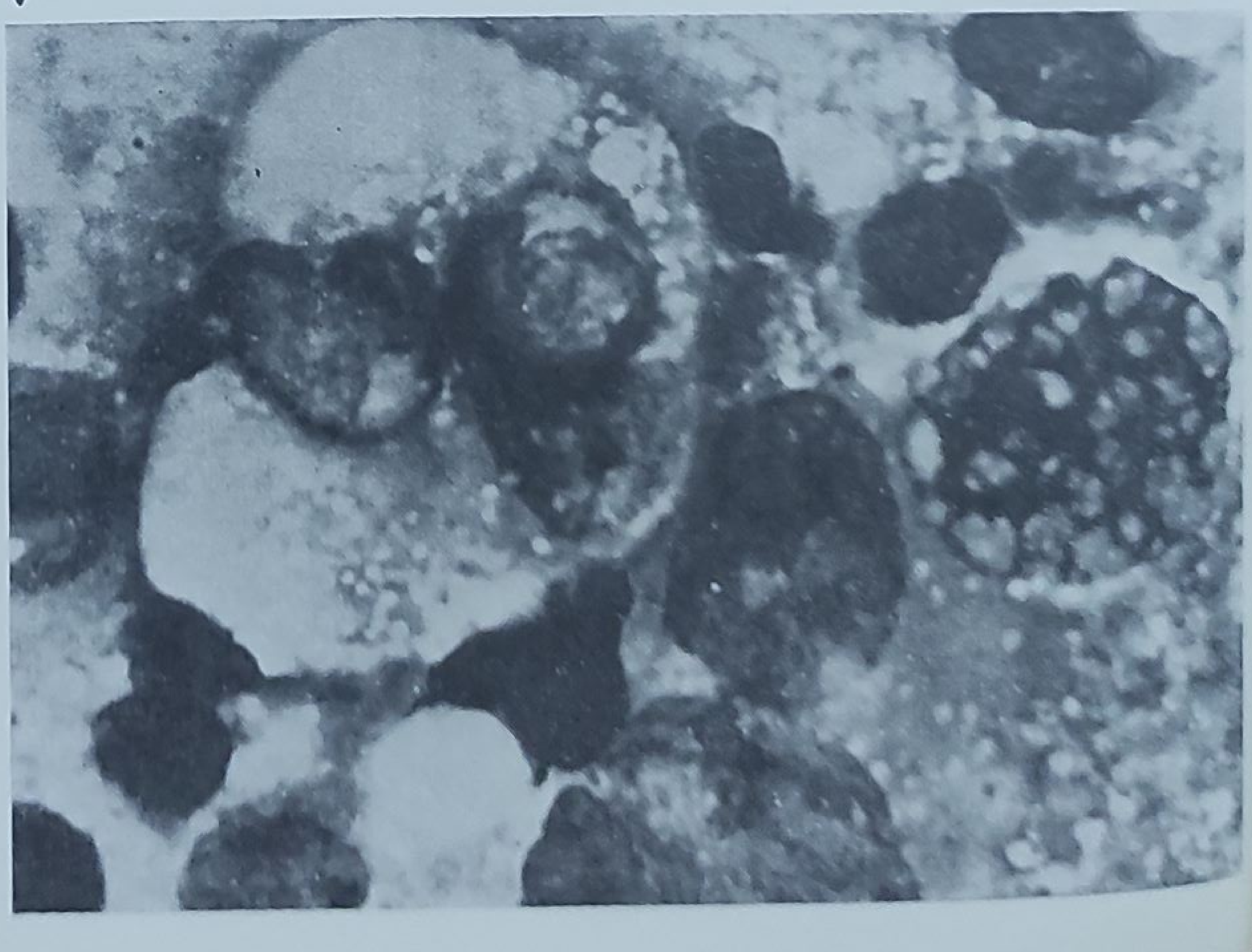
FIG. 114 Idem. Celule cu citoplasmă inomogenă, albastră cenușie și celule cu vacuole. ▶

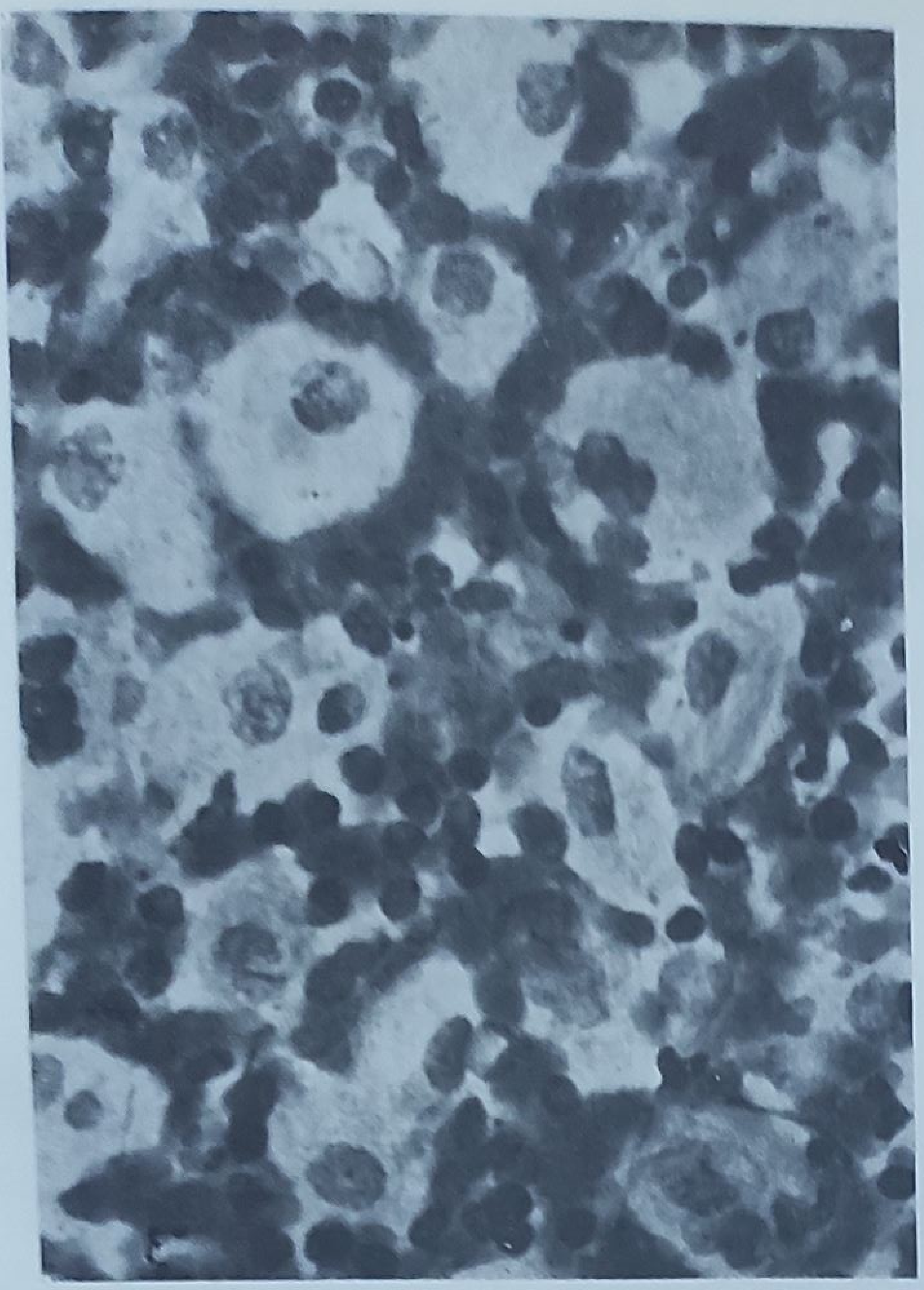




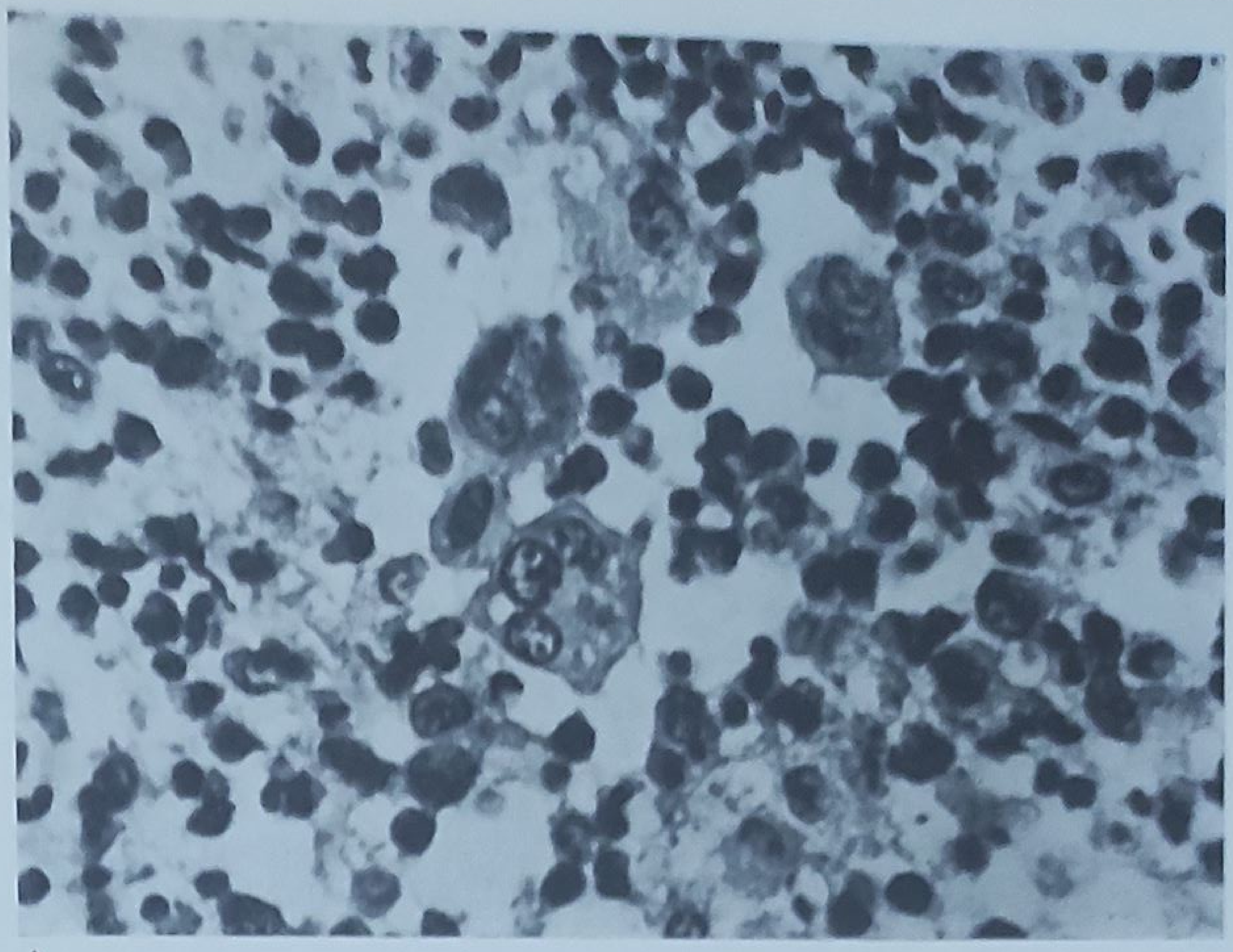
◀ **FIG. 115** Idem. Celule cu vacuole de dimensiuni diferite și încărcare inegală cu sfingomielină.

FIG. 116 Idem. Aspecte morfologice variate ale celulelor.
▼





▲
FIG. 117 Boala Niemann-Pick. Numeroase celule spumoase în ganglion (pot fi confundate cu celulele spumoase Gaucher).



▲
FIG. 118 Granulom eozinofil. Numeroase granulocite eozinofile, celule reticulare, unele hipertrofiate, cu citoplasmă vacuolară, celule gigante multinucleate. H-E, 20×10

FIG. 119 Granulom eozinofil. H-E, 40×10
▼

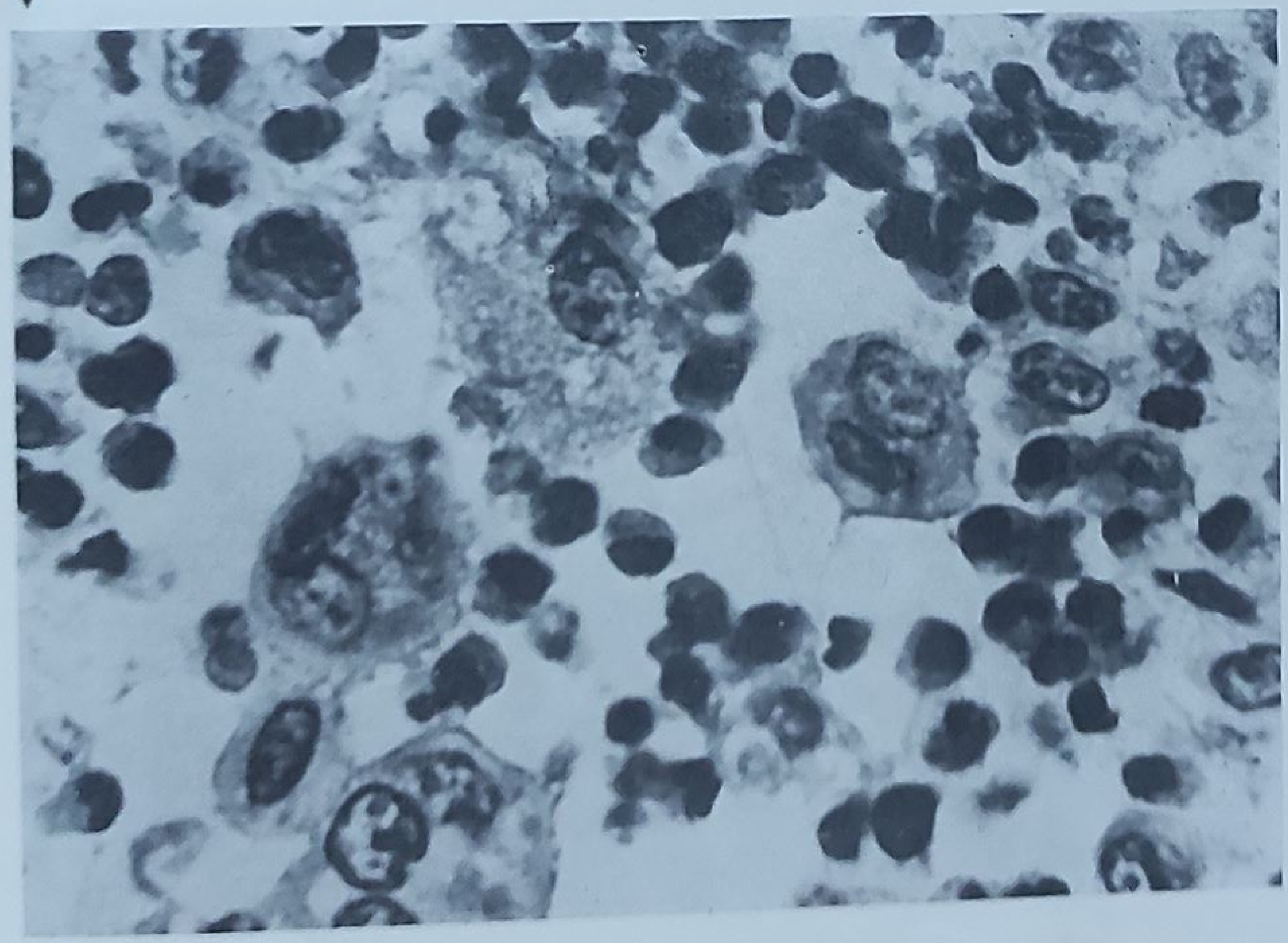
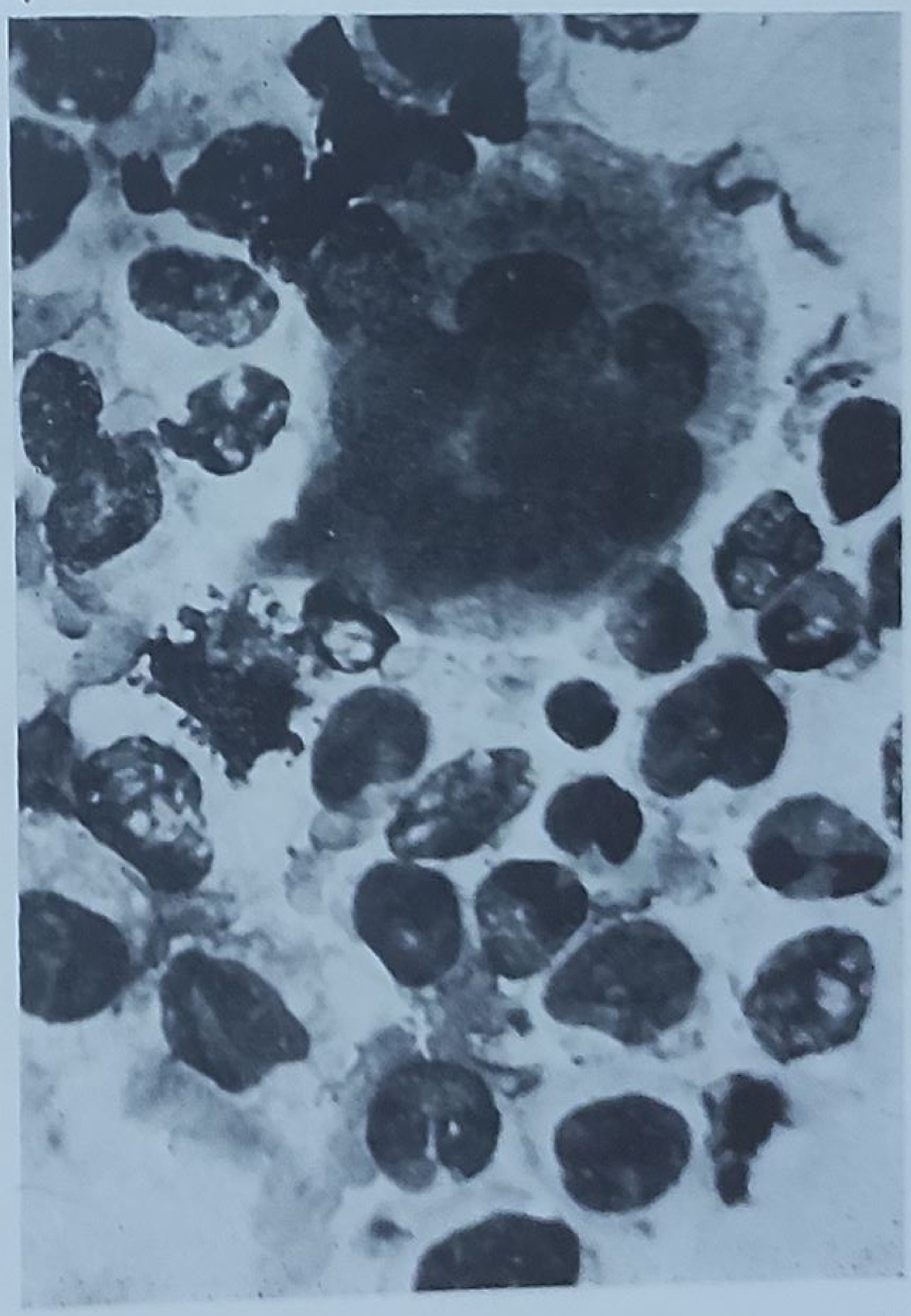
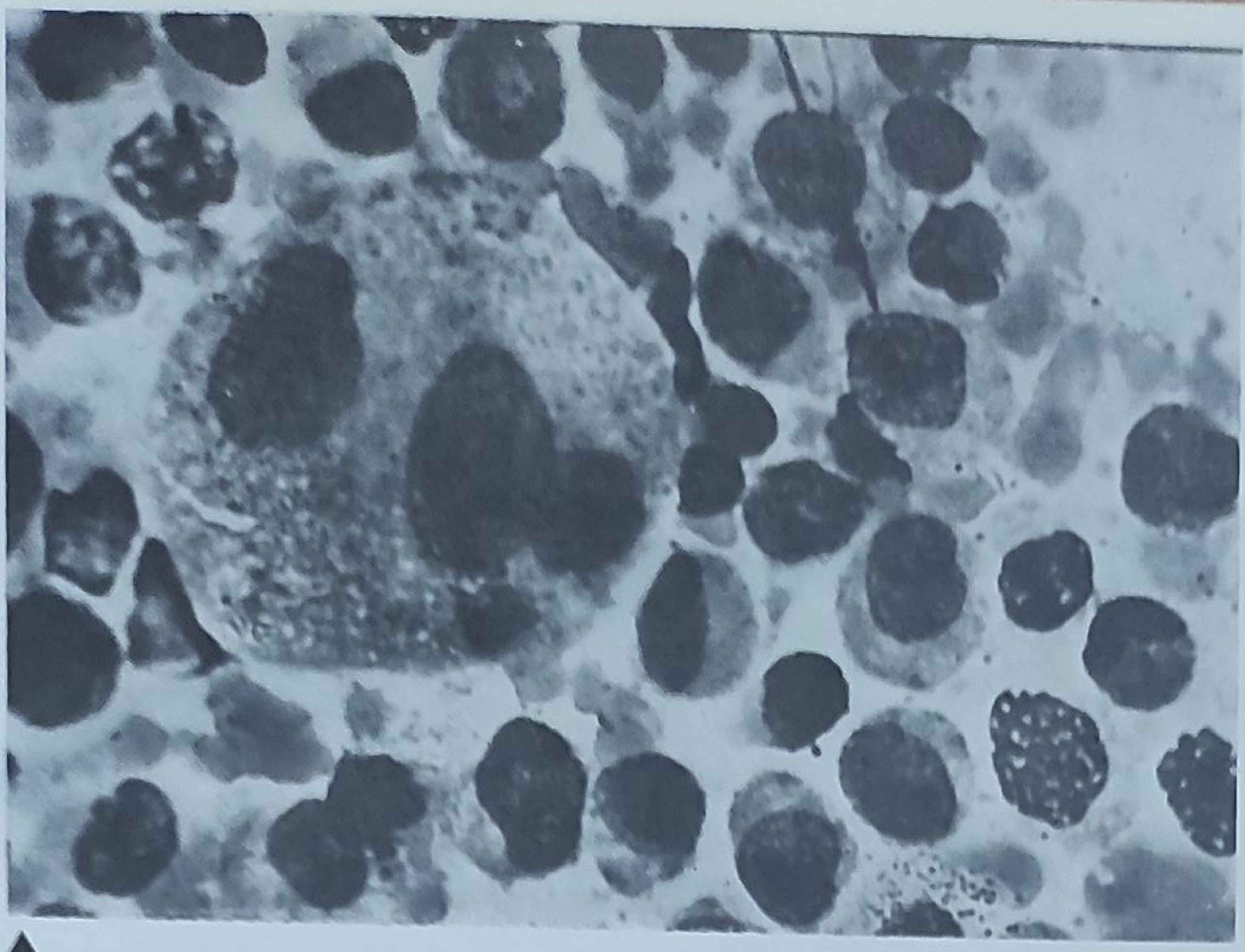


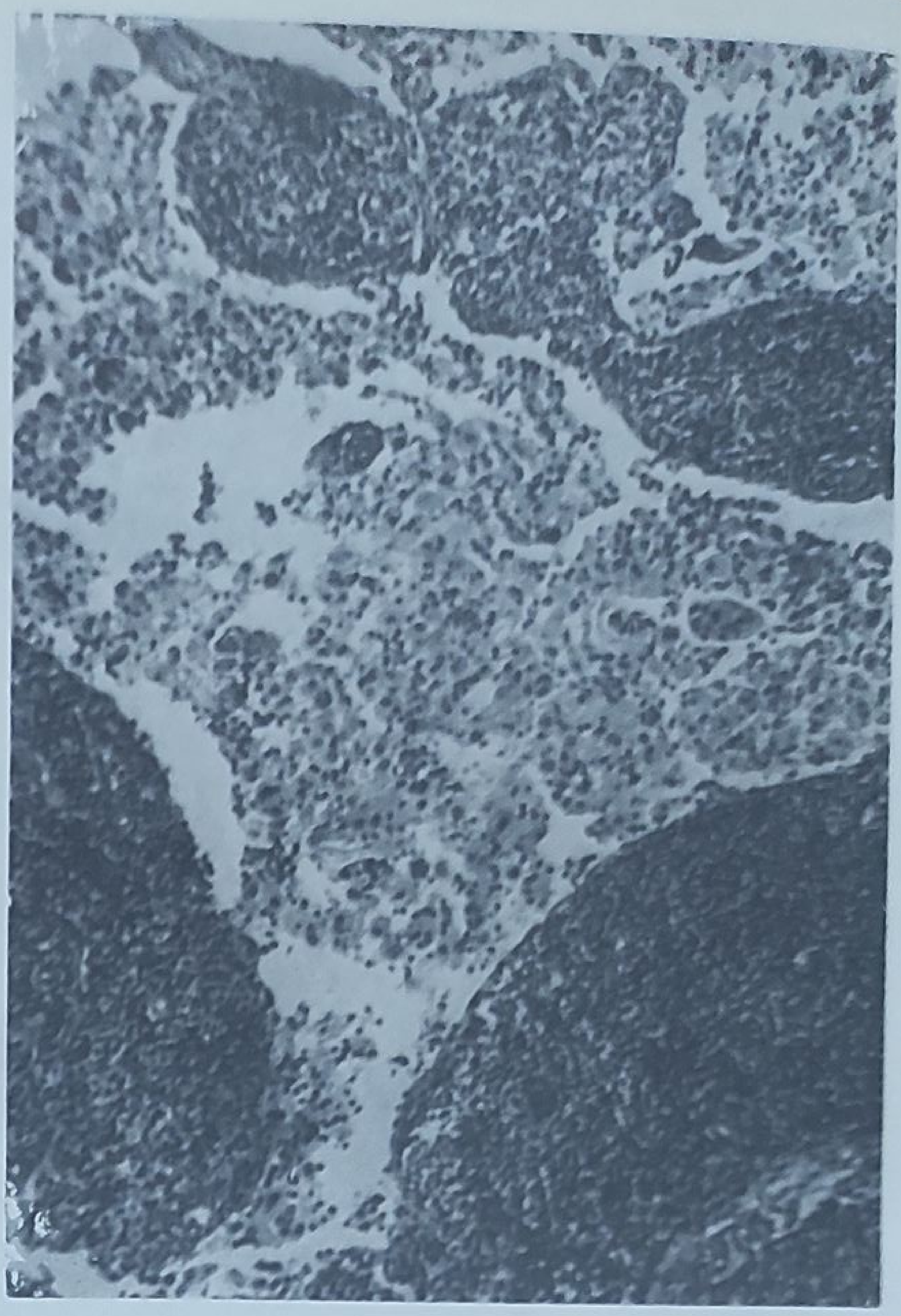
FIG. 120 Idem. Osteoclast, polimorfism celular: granulocite, eozinofile, limfocite, histiocite, plasmocite.
▼

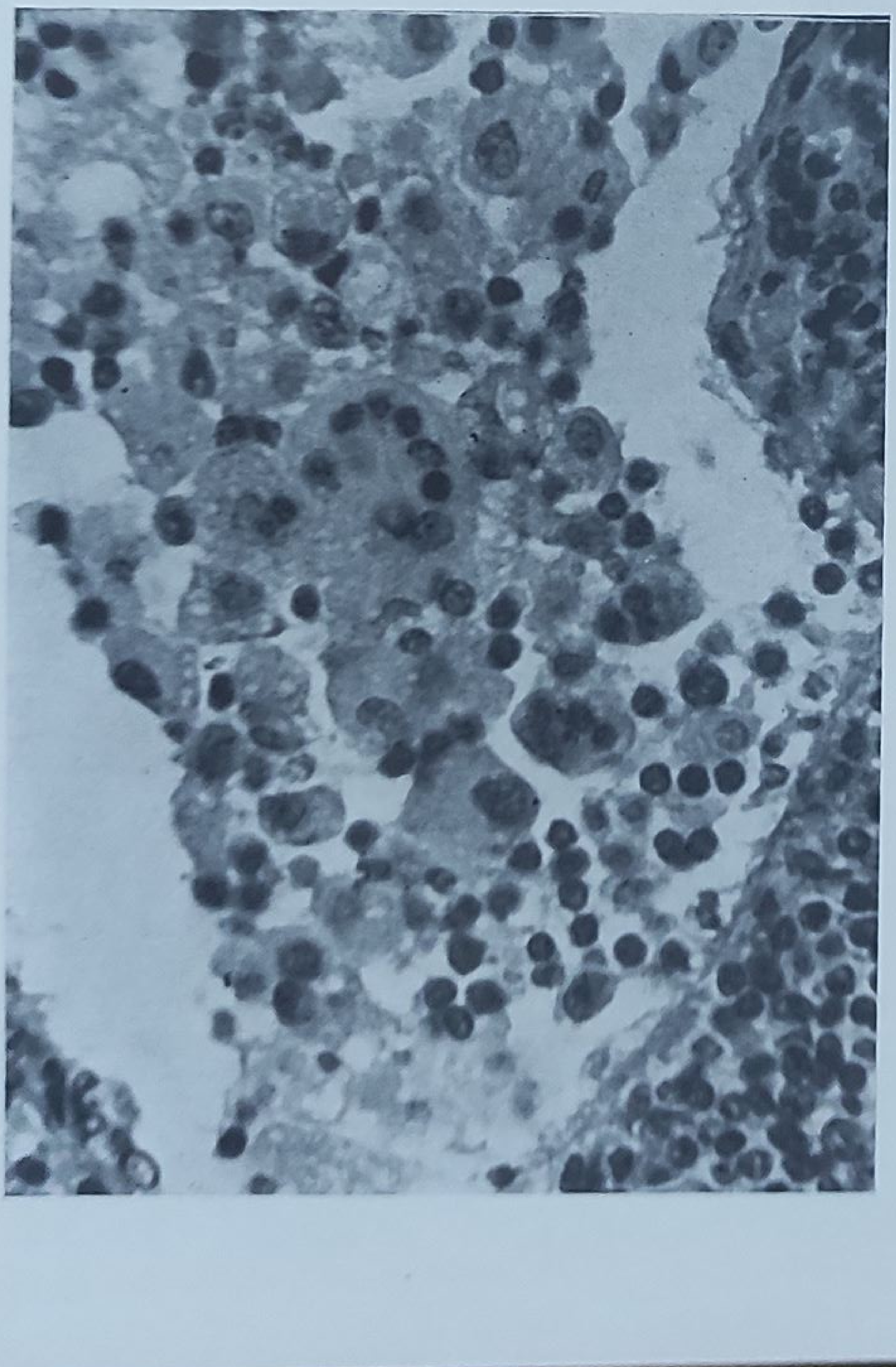




▲
FIG. 121 Granulom eozinofil. Celulă gigantă inconjurată de limfocite.

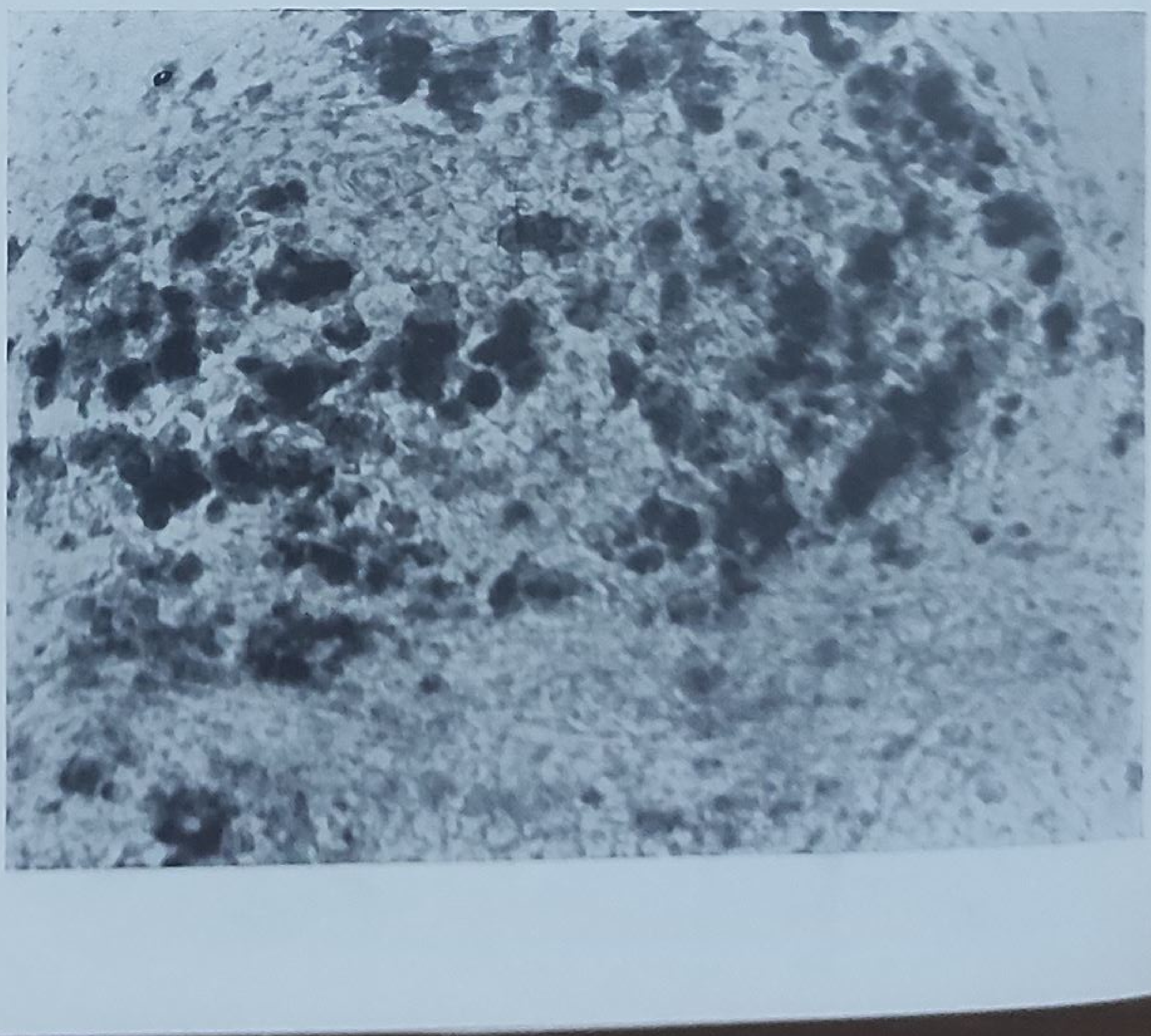
FIG. 122 Boala Hand-Schüller-Christian. Plaje de celule reticulare hipertrofiate cu citoplasma vacuolară încărcată cu colesterol. Rare granulocite eozinofile şi celule gigante multinucleate H-E 8×10 ▶





◀ FIG. 123 Idem. Histiocite conținînd vacuole de colesterol, rare granulocite eozinofile, o celulă gigantă de tip Touton. H-E 60×10

FIG. 124 Idem. Reacția Schultze pozitivă la nivelul vacuolelor citoplasmatice. 20×10
▼



tip domină, diagnosticul poate întîmpina greutăţi. În măduva osoasă, unde celulele Gaucher nu sînt atît de dese, le întîlnim mai ales sub forma tipică (Fig. 110). În ganglioni şi mai ales în splină, unde abundă, au o formă mai mult rotundă şi o varietate macrofagică mai mare (Fig. 111).

Demn de remarcat este numărul mare de celule multinucleate (Fig. 112), ajungînd la peste 20 nuclei (multipoliploidie), mici, rotunzi, cu structură fin reticulată, cu citoplasmă de culoare albastră cenuşie, de intensităţi diferite. Celulele Gaucher lamelare nu au decît rareori mai mult de unul sau doi nuclei.

Varietatea mare a celulelor fagocitante în boala Gaucher şi — în general — în bolile dismetabolice ţine, în parte, şi de starea funcţională momentană şi de vîrsta celulei. Depunerea de cerebroside se face de obicei sub formă lamelară. Declanşarea capacităţii fagocitare a celulei duce la schimbarea treptată a aspectului ei, la omogenizarea citoplasmei avînd un aspect amorf, la vacuolizarea progresivă, trecînd prin diferite nuanţe de culoare, acidofilă, slab bazofilă, cromofobă, avînd în stadiul final o structură neregulat vacuolară, eventual cu resturi provenind din fagocitarea diferitelor substanţe. Nucleul bine structurat şi delimitat, devine mai mic, neregulat, atrofic, ratatinat. Această evoluţie a celulelor cu activitate macrofagă este valabilă pentru toate celulele care îndeplinesc această funcţie, atît în organismul bolnav, cît şi în cel sănătos. Varietăţile morfologice specifice din dislipoidoze ţin — pînă la un punct — de natura substanţei ingerate de macrofag: cerebrosid, colesterină, sfingomielină. Dealtfel, chiar şi celulele cu acest conţinut, considerate specifice bolii, se găsesc uneori şi în organele hematopoetice ale bolnavilor cu alte afecţiuni: în leucemia granulocitară cronică, în talasemie, în triada constituţională Wagner etc.

Boala lui Niemann-Pick

Mai rară decît precedenta, apărînd la copii mici pînă la doi ani şi producînd, pe lîngă tulburări de dezvoltare, hepatosplenomegalie şi adenopatii superficiale, boala se datoreşte depunerii sfingomielinei în organele afectate.

Şi în acest caz, structura ganglionului este modificată de prezenţa de grămezi de celule hipertrofiate clare, încărcate cu grăsime; pe lîngă aceste agregate celulare, există celule identice, izolate sau în grupuri mici, contrastînd însă puternic cu limfocitele din jur, care formează zone întunecate. Structura ganglionului poate fi complet ştearsă, existînd numai o alternanţă de celule clare şi limfocite sau poate fi parţial conservată. De dimensiuni asemănătoare celulelor Gaucher (30—40 μ), celulele caracteristice acestei boli prezintă nuclei mici, rotunzi, de multe ori picnotici, uneori dubli. Citoplasma are un caracter spumos datorită vacuolelor încărcate cu grăsime şi seamănă cu celulele spumoase întîlnite în histiocitoză. Materialul conţinut în vacuole nu reduce fuxina în cursul coloraţiei PAS, dar se colorează cu Sudan III şi acid osmic (Fig. 113).

Citologia ganglionului în boala Niemann-Pick are unele particularităţi care, întocmai ca şi în boala Gaucher, permit orientarea spre diagnostic. Macrofagele încărcate cu sfingomielină abundă şi au aspecte morfologice foarte variate (Fig. 114—117; Pl XXII); cele mai tipice sînt celulele care conţin numeroase microvacuole realizînd aspectul de fagure de miere. Unele au citoplasma cenuşie, albăstruie, murdară, altele sînt încărcate cu numeroase limfocite sau conţin resturi fagocitate. Multe celule conţin în citoplasmă grunji opaci, pete neregulate, închise la culoare, de dimensiuni diferite. Există uneori un număr impresionant de celule mari, umflate, mono- sau binucleate, cu o citoplasmă abundentă, cenuşie-violetă. În unele din acestea, se recunoaşte originea reticulară sau monocitară şi evoluţia spre macrofagele încărcate cu lipide. Altele însă, prezintă accentuate modificări de formă şi mărime, astfel încît cu greu li se poate atribui aceeaşi origine. În planşa XXIII, se observă celule cu citoplasma mult alungită, îngustată spre capete. Aceste celule au unul sau mai mulţi nuclei înşiruiţi sau îngrămădiţi unul în altul (endoteliale sinusale).

În cadrul dislipoidozelor a fost descrisă, în ultimul timp, şi « boala histiocitelor albastre » în care un număr mare de celule macrofage conţin incluziuni care apar la coloraţia cu May-Grünwald-Giemsa ca nişte pete colorate în albastru viu (Pl. XXIV). Prezenţa lor în măduva normală ca şi în măduva din anumite boli (în purpura trombocitopenică, de exemplu) denotă lipsa lor de specificitate. Studiile făcute asupra acestor incluziuni consideră că ele ar fi o substanţă de natură ceroidă. Noi le-am observat într-un caz de Niemann-Pick, la un adolescent — formă E cu evoluţie benignă — de la care provin toate frotiurile reproduse în figurile 122—125.

Granulomul eozinofil

Este forma benignă, cu localizare unică, osoasă, a histiocitozei X. În cazurile în care există o adenopatie regională, în ganglion, se regăsesc caracterele histologice ale leziunii osoase: hiperplazia de celule reticulare (uneori cu citoplasmă spumoasă) şi

numeroase eozinofile. Prezenţa unor zone de necroză, conţinînd cristale de colesterol, determină apariţia de celule gigante, multinucleate, care pun problema unei limfogranulomatoze Hodgkin. Pot apare şi zone de supuraţie care maschează adevăratul caracter al leziunii. Pe măsură ce boala progresează, eozinofilele se răresc, histiocitele spumoase predomină şi apar procese de fibroză (Fig. 118—119).

Rareori, granulomul eozinofil se localizează într-o regiune unde ar putea fi confundat cu o adenopatie. Într-unul din cazurile întîlnite, interesarea claviculei în treimea internă a ocazionat o atare confuzie. În puncţie s-a văzut că nu este vorba de un ganglion, ci de o formaţiune tumorală care interesa osul. Examenul citologic al frotiului a pus în evidenţă osteoclaşti, celule gigante, granulocite eozinofile, celule plasmatice, limfocite şi eritrocite (Fig. 120, 121).

Boala lui Hand-Schüller-Christian

Avînd o comportare intermediară între benignitatea granulomului eozinofil şi malignitatea bolii Letterer-Siwe, această formă a histiocitozei X se caracterizează prin acumulări osoase, orbitare şi hipofizare, de histiocite încărcate cu colesterol.

Cînd ganglionii sînt interesaţi, hiperplazia reticulară se traduce prin apariţia de plaje masive de celule hipertrofiate, cu citoplasmă clară, vacuolară, spumoasă, cu nucleul de multe ori picnotic şi excentric. Există celule mari a căror citoplasmă este ocupată de o singură vacuolă mare de grăsime care împinge nucleul la periferie (Fig. 122, 123). Pe secţiuni, la congelaţie, materialul citoplasmatic bogat în colesterol se colorează în verde-albăstrui cu metoda Schultz (Fig. 124). Există şi celule multinucleate, conţinînd vacuole citoplasmatice de grăsime, numite celule Touton.

Apartenenţa acestei boli la histiocitoza X este demonstrată de prezenţa de mici granuloame formate din leucocite polinucleare, eozinofile şi neutrofile, numărul acestor celule este însă mult mai redus decît în cazul granulomului eozinofil.

Aceste aspecte devin caracteristice numai cînd există simptomele clinice menţionate, dar sugerează o histiocitoză X şi în cazul unor simptome mai puţin clare cum ar fi o fibroză pulmonară evolutivă. Touriaf a descris prezenţa unor corpusculi caracteristici electronoptici în citoplasma histiocitelor hipertrofiate; de aceea, în cazurile suspecte, se recomandă şi examenul electrono-optic al materialului obţinut printr-o biopsie, care poate pune în evidenţă formaţiuni membranoase sau cu aspect de rachetă.

Boala Letteer-Siwe

Această formă clinică gravă a histiocitozei X evoluează rapid şi fatal, la copiii mici, producînd hepatosplenomegalie, adenopatie, leziuni osoase, anemie progresivă şi erupţii cutanate. În ganglioni, ca şi în alte organe, predomină hiperplazia reticulohistiocitară cu semne mai puţin evidente de încărcare adipoasă.

Arhitectura ganglionului limfatic este parţial sau total înlocuită de hiperplazia unor celule reticulare cu nucleu mare, clar, veziculos, de formă neregulată datorită lobulării şi incizurilor. Nucleolii sînt foarte evidenţi. Citoplasma este clară, iar în interiorul ei pot fi observate mici granulaţii sau chiar vacuole, sugerînd depunerea de substanţe lipidice. Colorarea specifică a acestui material se obţine cu mare dificultate. Lipsa unei delimitări distincte între citoplasma acestor celule le conferă un caracter sinciţial.

Rapiditatea cu care are loc hiperplazia duce la dislocarea reţelei de reticulină de la nivelul acestor zone şi la condensarea ei spre periferie, reproducîndu-se întrucîtva aspectul întîlnit în limfoamele maligne. Între zonele hiperplaziate, persistă încă grămezi de limfocite. Prezenţa eozinofilelor este excepţională.

Ţinînd seama de simptomele clinice, diagnosticul histologic se stabileşte cu uşurinţă.

LEUCEMII ŞI BOLI ASEMĂNĂTOARE

Cu toate că, de obicei, diagnosticul acestor boli se stabileşte în urma examenului sîngelui şi măduvei hematogene, interesarea ganglionară este un fenomen constant în diverse forme de leucemii. În unele forme aleucemice care ridică probleme de diagnostic, examenul histologic şi citologic al ganglionilor hipertrofiaţi poate contribui la elucidarea naturii bolii.

Leucemia limfatică cronică

În lipsa hemogramei şi a mielogramei, diferenţierea histologică a unui ganglion provenind de la un pacient cu leucemie limfatică cronică, de un caz de limfosarcom limfocitar este foarte dificilă dacă nu chiar imposibilă. Diagnosticul de boală

malignă de sistem se impune de la prima vedere cînd structura normală a ganglionului este înlocuită complet sau aproape complet printr-o proliferare monotonă de celule limfoide de dimensiuni mici, asemănătoare limfocitelor cu nucleu condensat, fără nucleoli şi cu citoplasmă redusă; mitozele sînt rare (Fig. 125, 126).

Pentru procesul leucemic, pledează numărul redus de mitoze şi respectarea capsulei de către hiperplazia limfoidă (deşi în astfel de cazuri se poate întîlni destul de des infiltrarea fasciculelor conjunctive ale acesteia). În hipertrofiile ganglionare recente, din leucemia limfatică cronică, spre deosebire de ceea ce se întîmplă în limfosarcom, reţeaua de reticulină se menţine într-o oarecare măsură intactă, putîndu-se încă observa conturul unor foliculi. Acest ultim aspect permite şi diferenţierea unui ganglion care mai păstrează o anumită structură, de limfomul Brill-Symmers, unde reţeaua de reticulină este — în mod caracteristic — împinsă şi condensată la periferia foliculilor hipertrofiaţi. Persistenţa unor celule reticulare hipertrofiate ne poate sugera un paragranulom Hodgkin.

Examenul hematologic, indicînd — în lipsa hiperleucocitozei — un procent ridicat de limfocite şi în special mielograma, prezentînd o metaplazie limfoidă caracteristică, permit, în ultimă instanţă, stabilirea unui diagnostic precis, foarte important din punct de vedere al prognosticului şi tratamentului.

Leucemia granulocitară cronică

Deşi nu se acordă importanţă adenopatiilor din această boală, iar examenul histologic al ganglionilor se consideră de mică valoare, am găsit de multe ori, mai ales în forme ce evoluau spre acutizare, o importantă şi caracteristică metaplazie mieloidă a ganglionilor. Pe o bună parte a suprafeţei de secţiune, structura normală a ganglionului este înlocuită cu grămezi de celule mieloide, cu numeroşi mieloblaşti şi mielociţi, metamielociţi, granulociţi caracteristici, precum şi o reţea de reticulină care apare menţinută în forma ei caracteristică (Fig. 127). Sinusurile medulare, chiar şi în ganglionii mai puţin modificaţi, sînt pline de celule mieloide tinere, permiţînd diagnosticul diferenţial cu unele metaplazii mieloide ganglionare ce pot surveni în diferite condiţii.

Leucemia acută

În această boală, structura ganglionară este înlocuită de o proliferare monotonă de celule tinere care se diferenţiază cu greu de cea dintr-un limfosarcom nediferenţiat sau un reticulosarcom: celule mari, cu nucleu rotund, veziculos, nucleolat, prezentînd numeroase mitoze, de dimensiuni destul de uniforme şi care ocupă porţiuni mari sau chiar întreaga suprafaţă de secţiune (Fig. 128—129).

În asemenea cazuri, ne gîndim la un proces leucemic atunci cînd proliferarea malignă nu dislocă întregul ţesut limfoid normal, cînd celulele prezintă mitoze mai puţine şi nucleoli mai mici, cînd există o anumită tendinţă de respectare a capsulei sau se mai poate recunoaşte desenul normal al reţelei de reticulină. Sinusurile limfatice, pline de celule tinere, pledează şi ele în acest sens.

Şi în aceste cazuri, examenul hematologic şi mielograma sînt, alături de simptomatologia acută a bolii, determinante pentru stabilirea diagnosticului.

Leucemia plasmocitară

Adenopatia poate să constituie un simptom apreciabil, uneori dominant, al unei leucemii plasmocitare. În aceste cazuri, în care boala este considerată ca plecînd din ganglionii metaplaziaţi, aceşti ganglioni prezintă ştergerea completă a structurii şi un aspect limfosarcomatos. La un examen mai atent, plasmocitele adulte se recunosc însă cu uşurinţă după forma lor, mai degrabă ovoidă şi nucleul grunjos, în spiţă de roată, înconjurat de o citoplasmă intens bazofilă, cu vacuole, mai clară în zona perinucleară. Prezenţa celulelor cu citoplasma spumoasă (celule Mott) ajută la recunoaşterea variantei celulare care modifică structura ganglionului (Fig. 130).

Există şi forme tinere plasmoblastice, cu un aspect mai apropiat de celulele reticulare, dar cu bazofilie mai accentuată a citoplasmei şi prezenţa frecventă a unor nuclei dubli. Printre elementele plasmocitare, pot persista numeroase limfocite. Acelaşi aspect se realizează şi în adenopatiile care — excepţional — pot să apară în cazul unui plasmocitom osos (Boala lui Kahler) (Fig. 131).

Modificarea descrisă trebuie diferenţiată de o adenită reactivă cu o exprimată hiperplazie plasmocitară. În aceste cazuri, structura ganglionului este conservată, iar numărul celorlalte celule (limfocite şi chiar polinucleare care însoţesc plasmocitele) este mult mai mare, conferind modificării un caracter polimorf mai accentuat. Ca şi în alte forme de leucemie, examenul hematologic şi mielograma au un rol decisiv în stabilirea diagnosticului.

Leucemia monocitară

Leucemia monocitară acută (leucemia histiomonocitară acută tip Schilling), leucemia acută mielo-

monocitară tip Naegeli, ca şi reticuloza histiomonocitară, au ca element celular dominant şi caracteristic monocitul sub cele mai variate aspecte. În forma mixtă mielomonocitară (tip Naegeli), populaţia celulară este mixtă mieloblastică şi monoblastică. De multe ori, îndoială pe care a avut-o însăşi Naegeli, este greu de stabilit dacă aşa-zişii monoblaşti nu sînt în realitate mieloblaşti de aspect monocitar. În astfel de cazuri, reacţiile citoenzimochimice (esteraze specifice şi nespecifice, muramidaza) ajută în identificarea celulelor. În formele pur monocitare se poate identifica această celulă — ca monoblast, promonocit, monociţi tipici sau atipici, în măduvă, splină, ganglion, cît şi în sîngele circulant.

Din punct de vedere clinic creşterea în volum a ganglionilor şi a splinei survin destul de des. Examenul histologic al ganglionilor nu are deloc elemente caracteristice; este foarte asemănător cu acela din leucemia mieloblastică acută sau tinde spre constituirea unui reticulosarcom.

Macroglobulinemia Waldenström

Recunoaşterea bolii se face pe baza modificărilor serologice, modificările ganglionare fiind puţin caracteristice.

În general, ganglionii prezintă o hiperplazie limforeticulară difuză care duce pe alocuri la ştergerea structurii lor. În cadrul acestei hiperplazii se disting limfocite, plasmocite, plasmoblaşti şi celule reticulare. În opoziţie cu caracterul polimorf al modificărilor, cînd toate cele trei serii celulare sînt hiperplaziate, dacă predomină numai limfocitele sau celulele reticulare aspectul aminteşte un limfosarcom sau un reticulosarcom (Fig. 132). Mai rar, prezenţa de material PAS pozitiv în citoplasma plasmocitelor şi, uneori, chiar în cea a celulelor reticulare, ca şi prezenţa unui material intercelular, par să fie expresia morfologică a disproteinemiei caracteristice bolii. În acest sens, s-au putut pune uneori în evidenţă depozite de amiloid.

Reţeaua de reticulină continuă să deseneze conturul foliculilor şi al sinusurilor medulare chiar în ganglionii a căror structură normală este aparent ştearsă. Există şi cazuri cînd reţeaua de reticulină apare modificată, cu un aspect amintind limfosarcomul, fiind însă mai condensată şi prezentînd — subcapsular — tendinţă de colagenizare.

Urticaria pigmentosa

Boala, caracterizată prin multiple pete cutanate pruriginoase, de culoare brună, apare încă din copilărie. Scărpinatul produce o erupţie urticariformă. De multe ori, se constată şi interesarea organelor limfoide (splină, ganglioni limfatici, timus) care sînt hipertrofiate şi, în unele cazuri, boala se complică cu o leucemie cu mastocite.

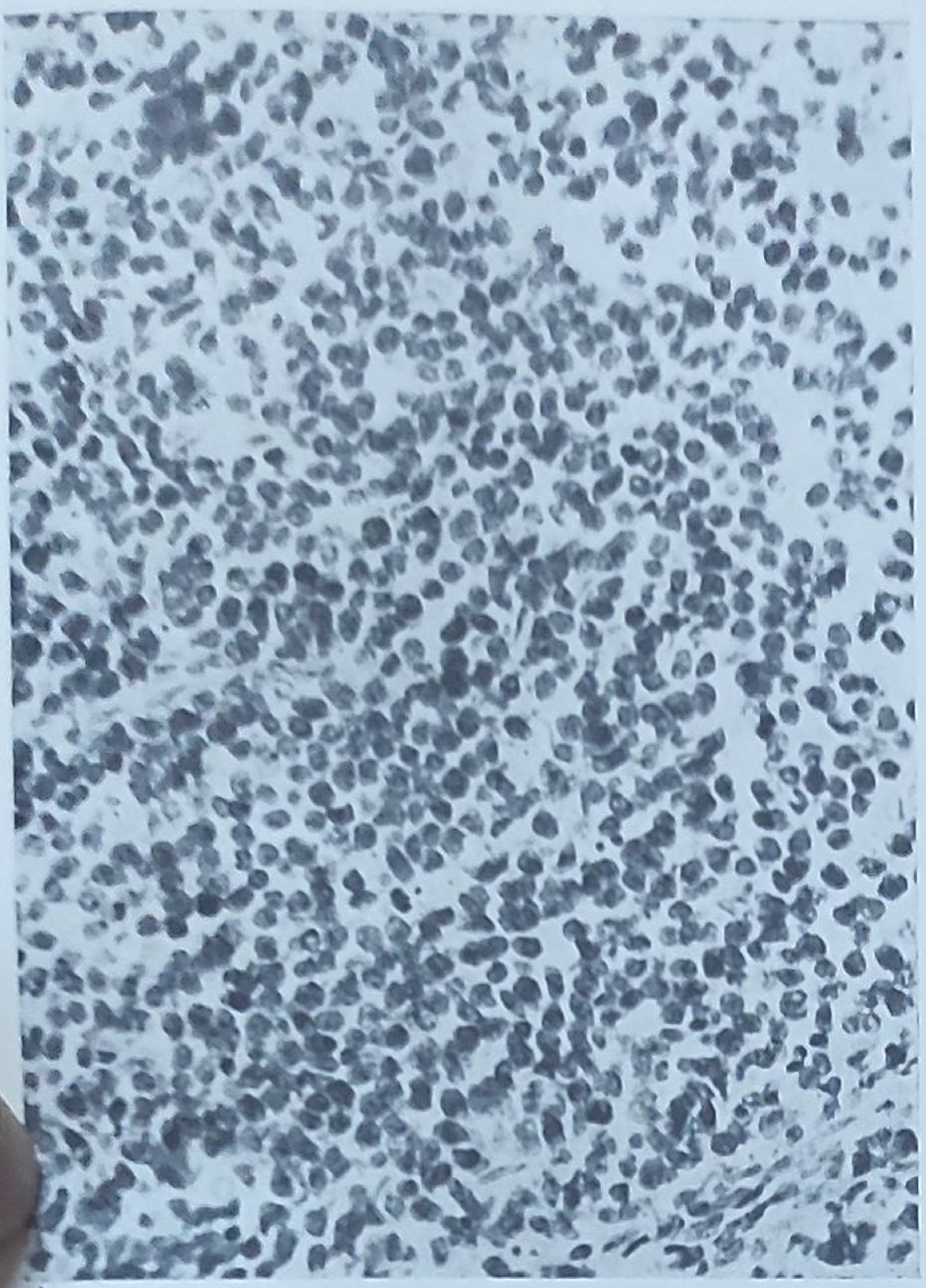
Aspectul histologic al ganglionilor limfatici ca şi al leziunilor cutanate, dealtfel, este patognomonic. Structura ganglionului este parţial dispărută, datorită hiperplaziei unor grupuri de celule cu caracter reticular, cu nucleul clar, veziculos şi citoplasmă de asemenea clară, pe preparatele colorate cu hematoxilină-eozină. La nivelul acestei proliferări, reţeaua de reticulină este dislocată şi chiar dispărută. Diagnosticul este confirmat prin executarea unor coloraţii pentru mastocite: coloraţia Giemsa pune în evidenţă, în citoplasma acestor celule, granulaţii albastre-violete de dimensiuni şi forme diferite înconjurînd nucleul care apare sub forma unei lacune centrale mai clare. Cu albastru de toluidină, aceste granulaţii se colorează metacromatic în roşu violet, cu PAS, în roşu viu, iar cu albastru alcian, în albastru, nucleul rămînînd palid. Executarea acestor coloraţii este sugerată de examenul clinic atunci cînd acesta pune în evidenţă simptomele cutanate ale bolii. Completarea examenului histologic al ganglionului cu examinări hematologice şi mielogramă permite o mai bună apreciere a gravităţii acestei forme de reticuloză mastocitară.

Reacţia leucemoidă

Examenul histologic al ganglionilor poate furniza criterii importante pentru diagnosticul diferenţial dintre o reacţie leucemoidă şi o leucemie.

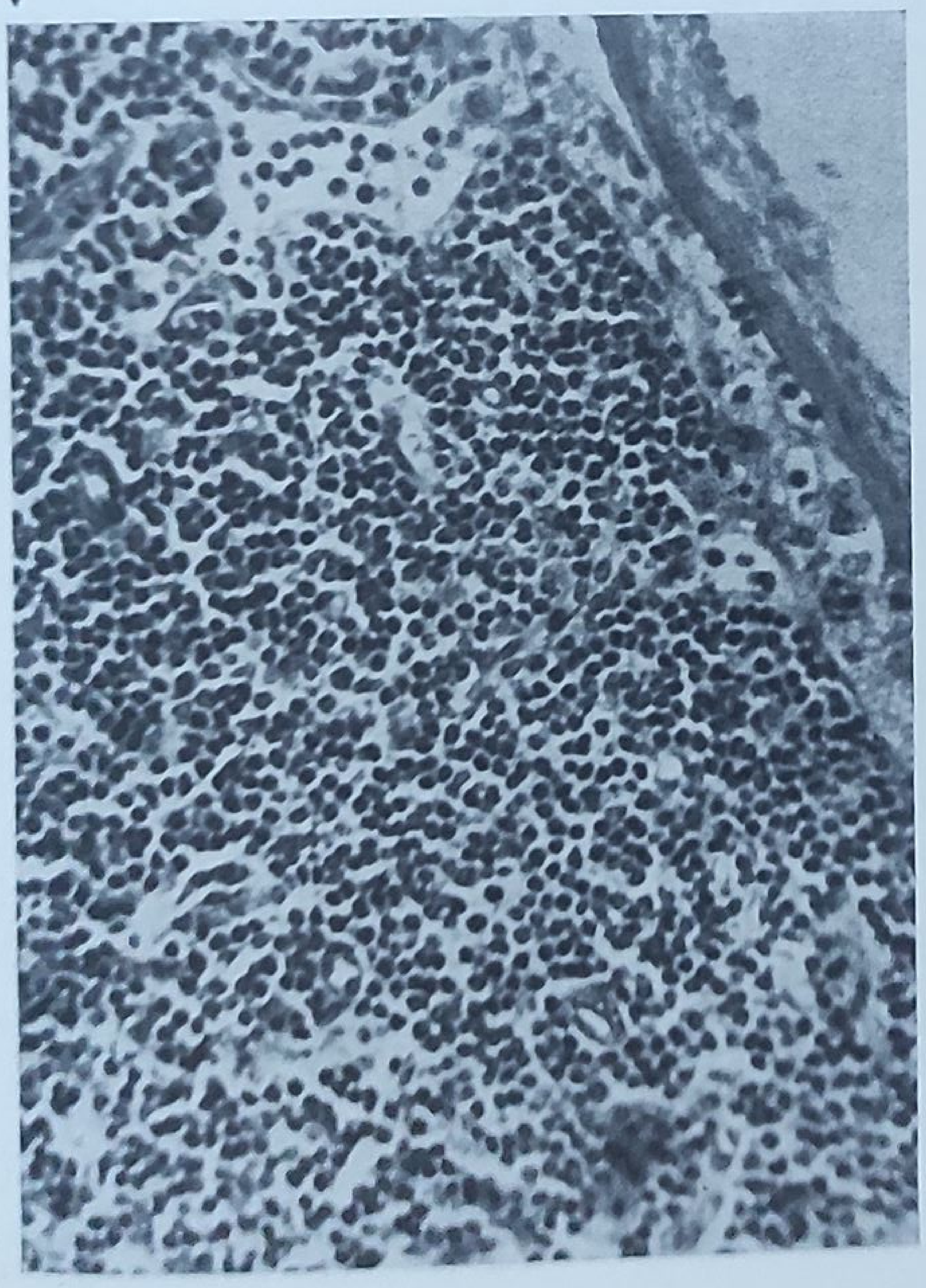
În reacţiile leucemoide, modificările ganglionare sînt mult mai puţin importante. Deşi există o hiperplazie limforeticulară, uneori apreciabilă, structura foliculară a organului este bine conservată (Fig. 133).

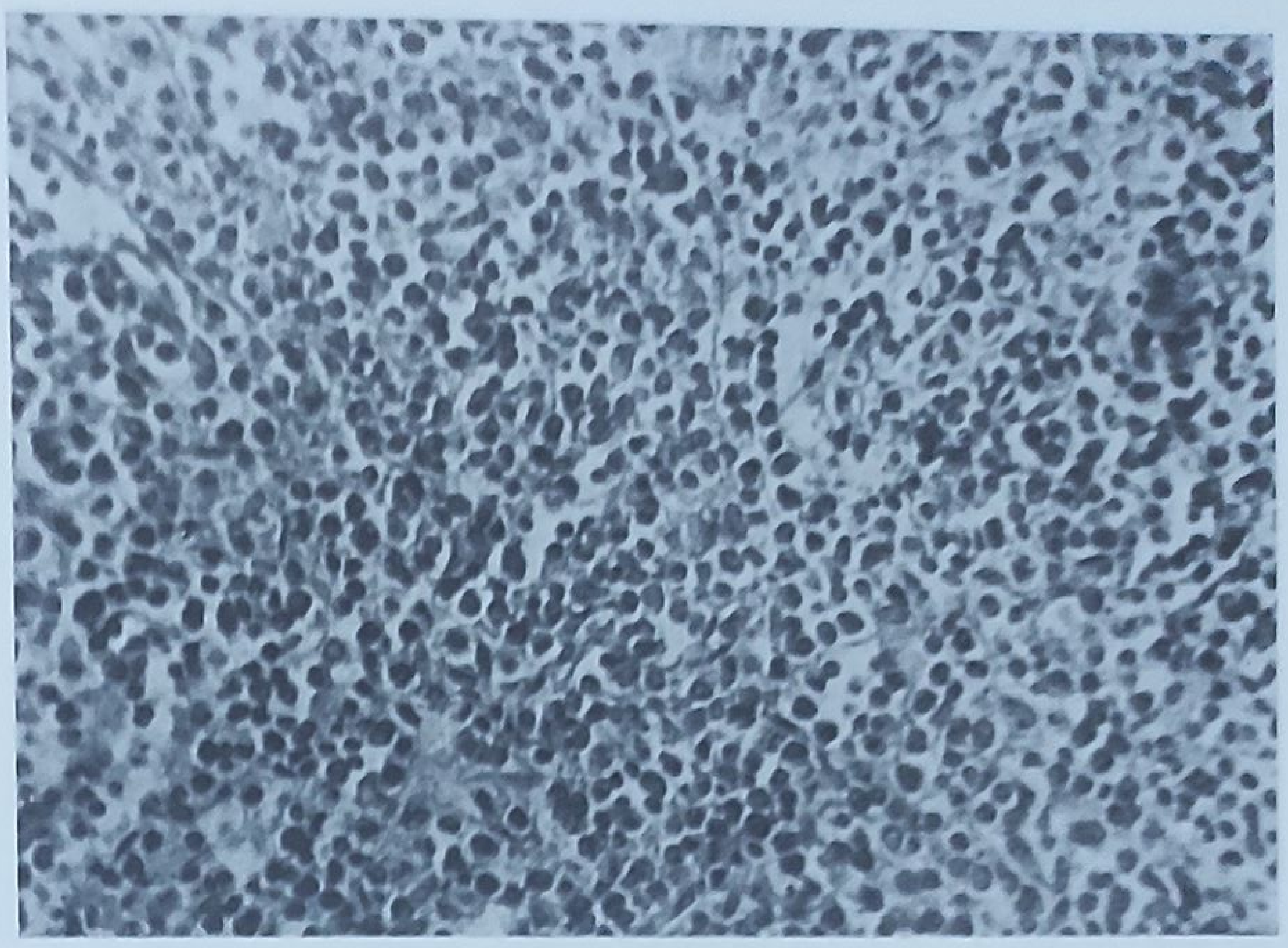
Reacţiile leucemoide mieloide (granulocitare) survin în condiţii patologice foarte variate. Ele pot să însoţească stări septice, o tuberculoză, un cancer (le-am observat des în cancerele hepatice, uneori şi în cele gastrice şi bronhopulmonare), iar uneori în limfoamele maligne. Clinic, ele creează probleme de diagnostic doar în cazurile în care afecţiunea de bază rămîne mult timp ascunsă. O diferenţiere între reacţiile leucemoide şi adevăratele leucemii este însă întotdeauna posibilă prin fosfataza alcalină leucocitară (niciodată absentă şi rareori scăzută sub 5%, iar de cele mai multe ori crescută), precum şi prin punerea în evidenţă a cromozomului Ph^1 sau a altor anomalii cromozomiale.



▲ **FIG. 125** Leucemie limfatică cronică. Omogenizarea structurii ganglionare printr-o proliferare monotonă de celule limfoide cu caracter limfoblastic şi limfocitar. H-E 20×10

FIG. 126 Idem. Respectarea capsulei de către proliferarea leucemică. Sinusul marginal conţine numeroase celule limfoide. H-E 20×10 ▼





▲ **FIG. 127** Leucemie granulocitară cronică. Aspect polimorf datorat metaplaziei mieloide la nivelul ganglionului. H-E 20×10

FIG. 128 Leucemie acută. Hiperplazie de celule blastice. H-E 60×10 ▼

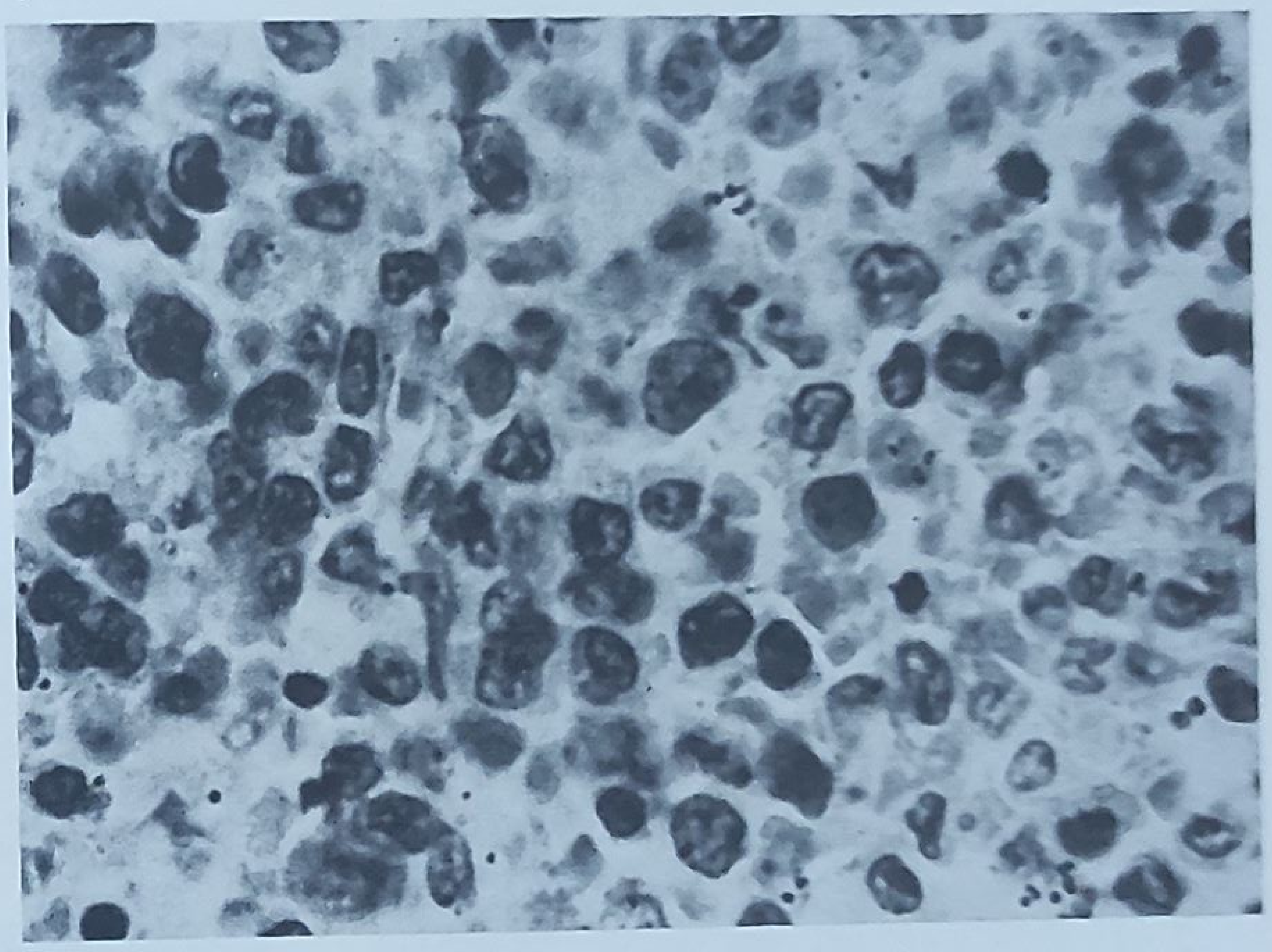
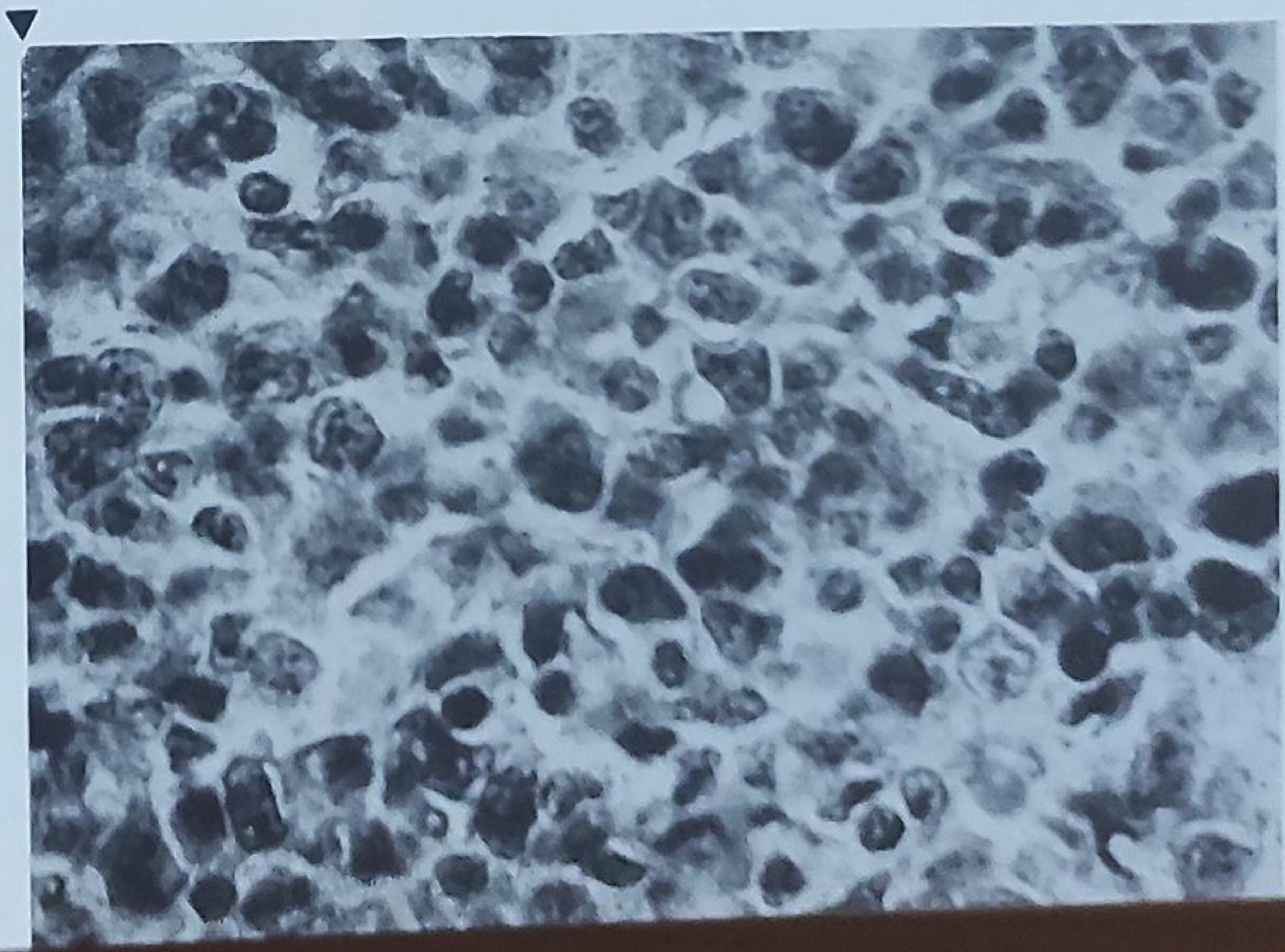


FIG. 129 Leucemie acută. H-E, 60×10 ▼



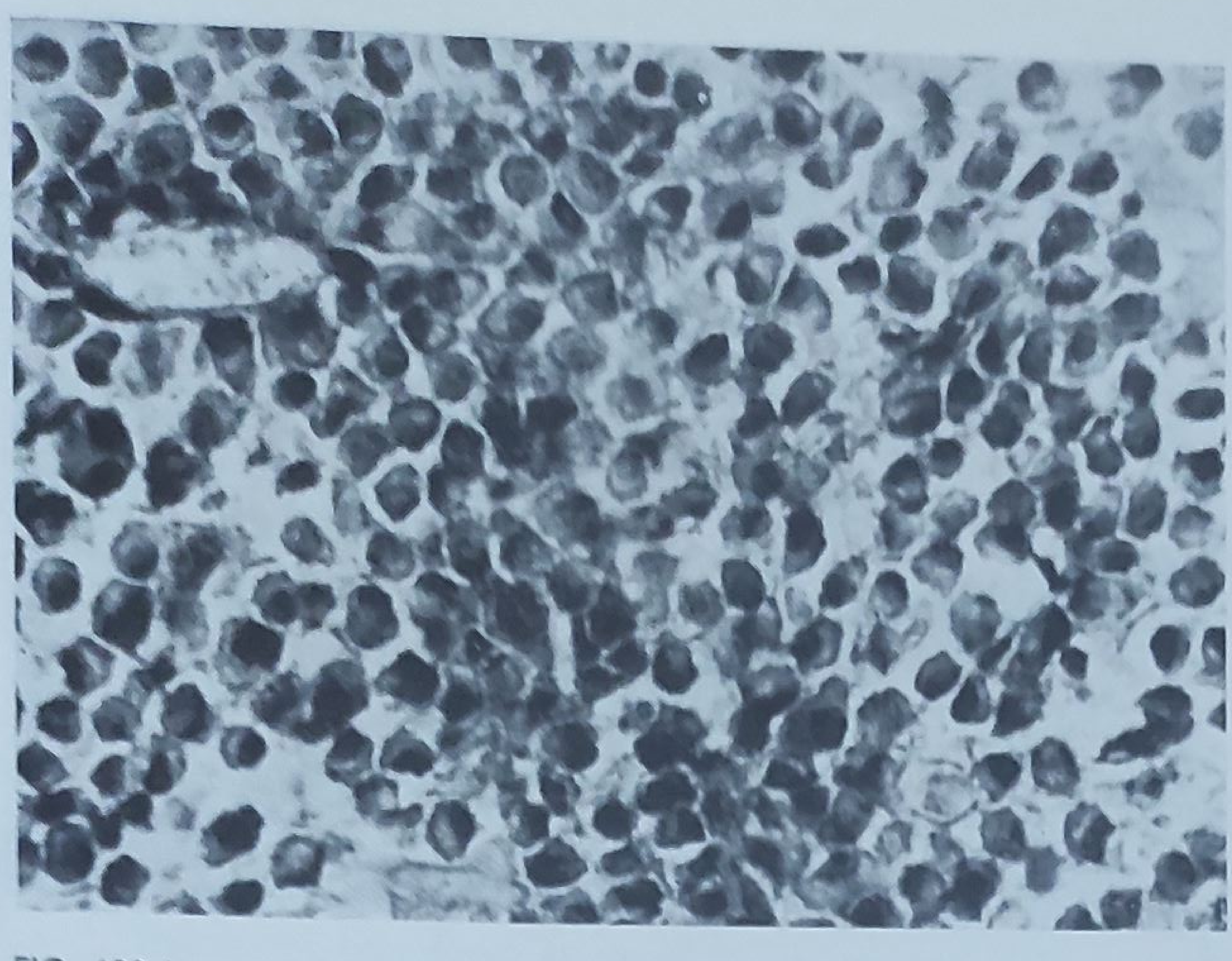
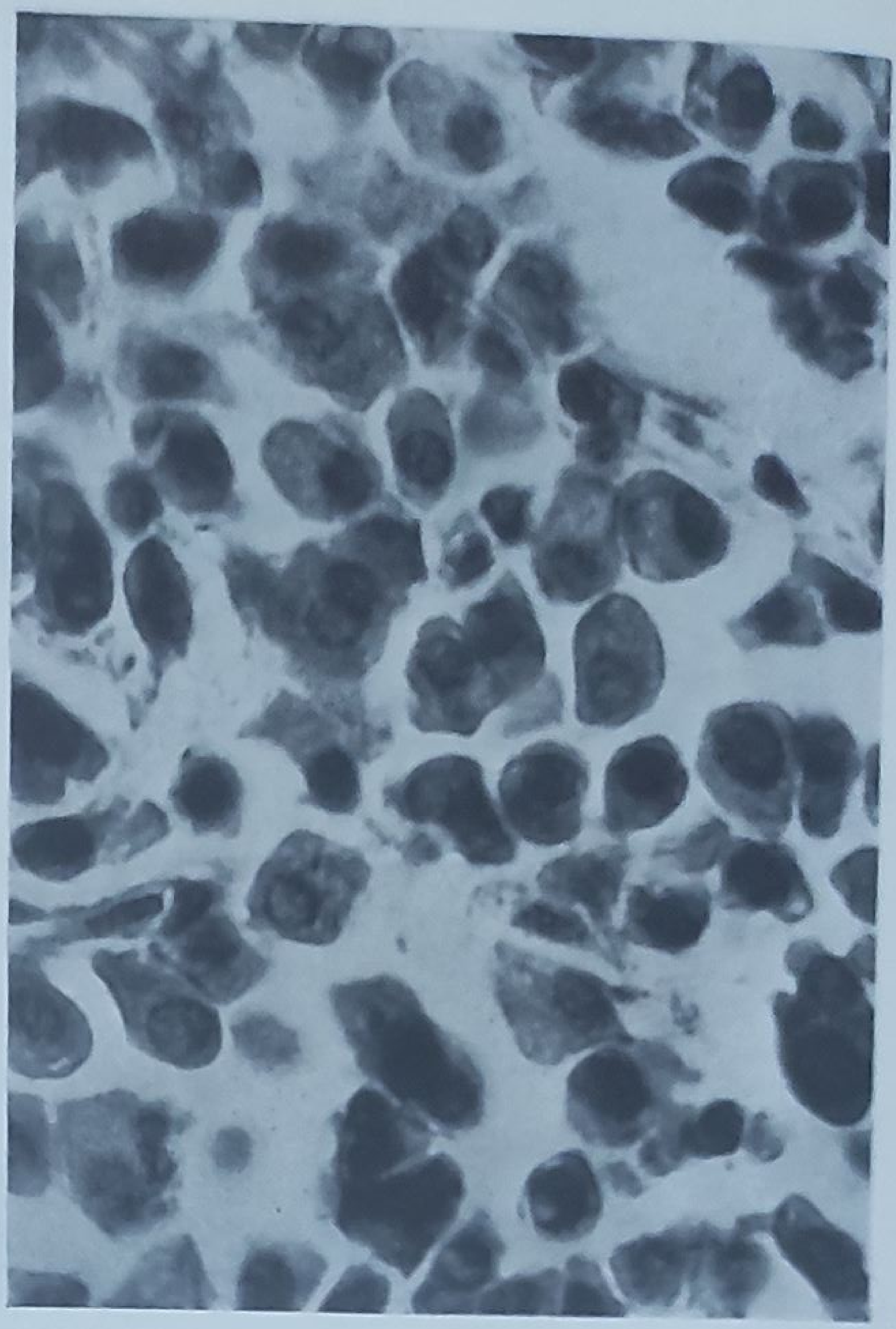
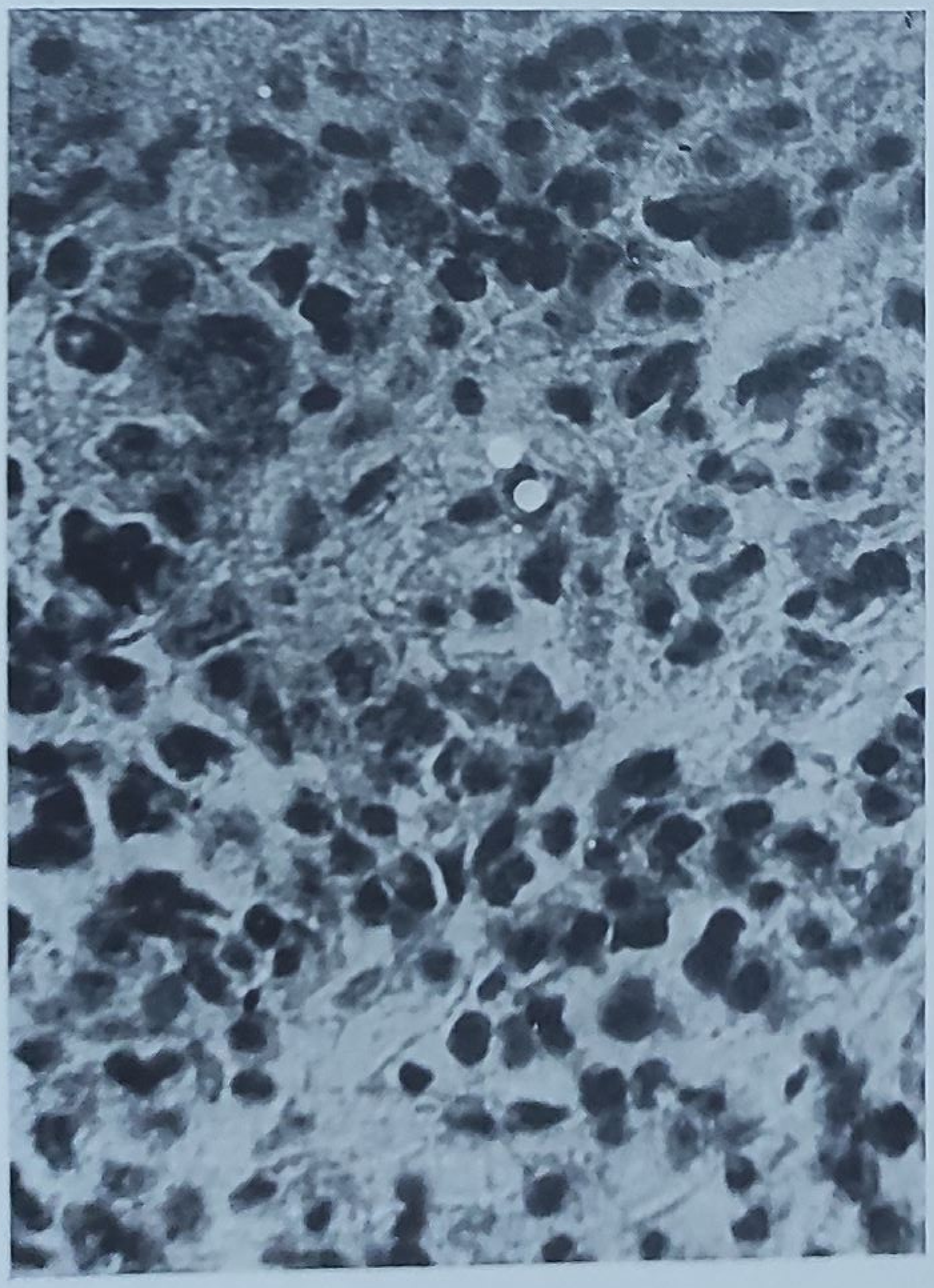


FIG. 130 Leucemie plasmocitară. H-E, 40×10

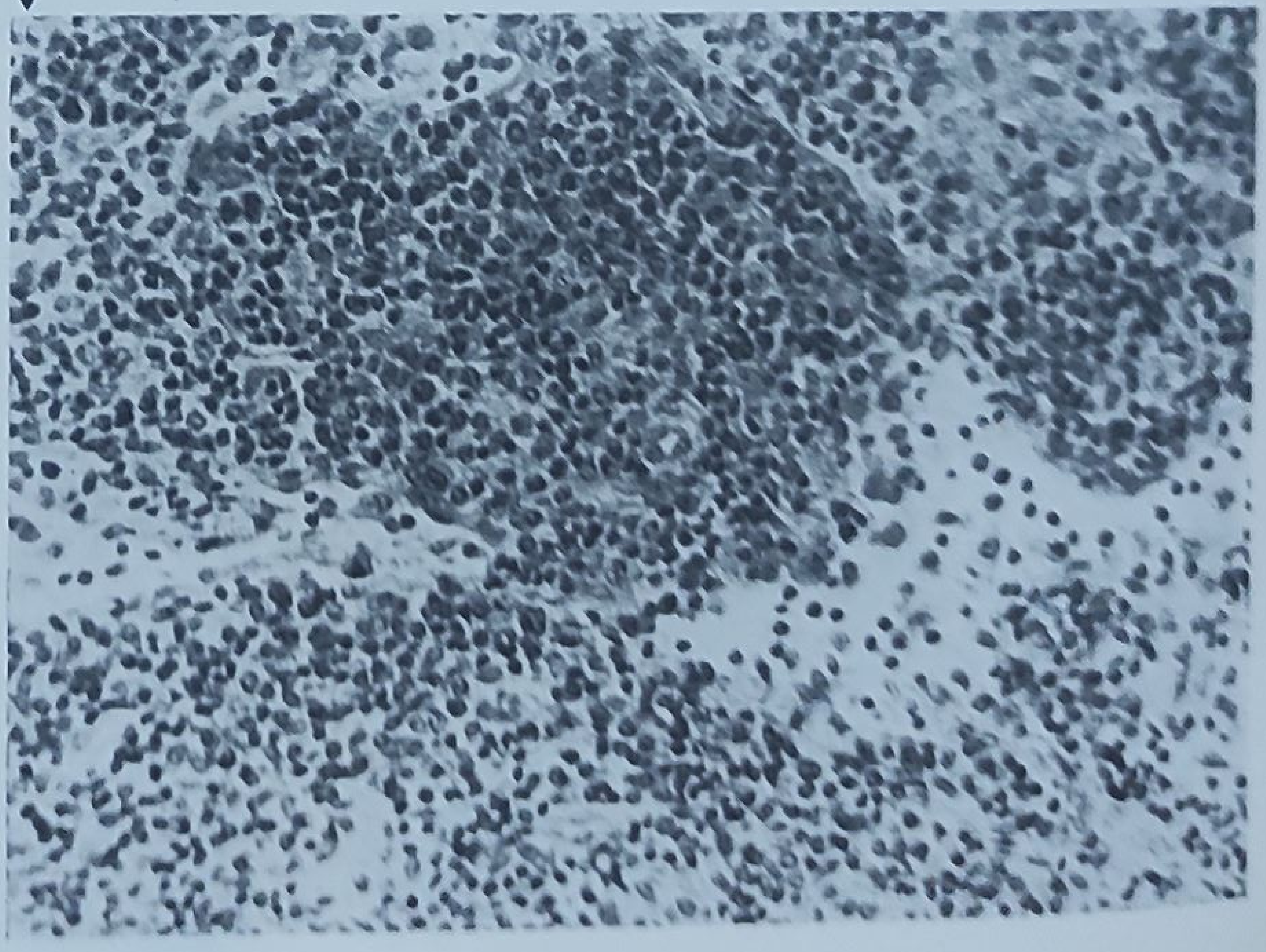
FIG. 131 Plasmocitom. Aglomerări plasmocitare în ganglion. H-E, 60×10 ▶

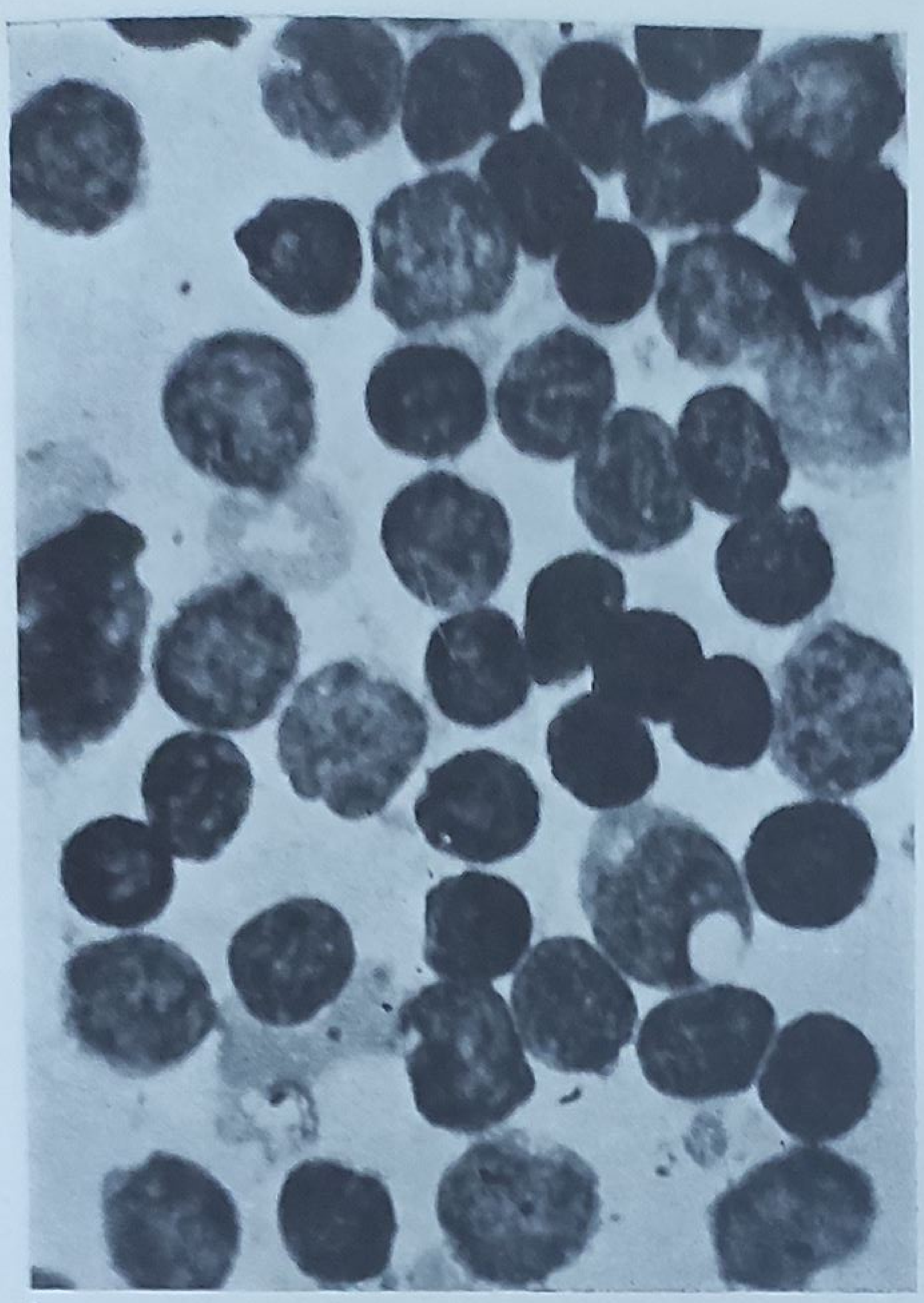




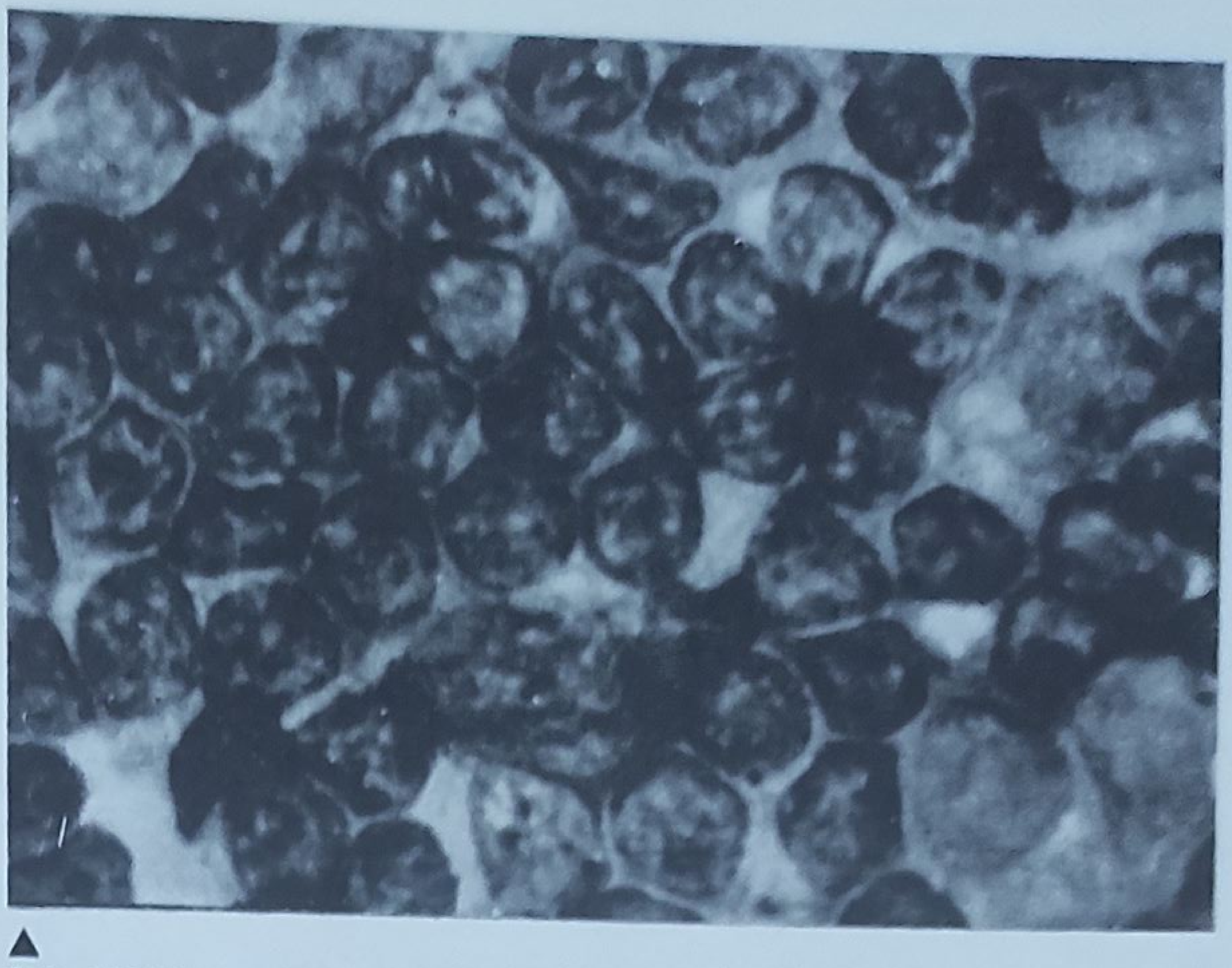
◀ FIG. 132 Boală Waldenström. Hiperplazie limfoplasmocitară cu constante plasmocite. Celule reticulare mari. H-E, 40×10

FIG. 133 Reacție leucemoidă. Hiperplazie limforeticulară cu numeroase celule limfoide în sinusuri dar cu păstrarea structurii organului. H-E, 20×10
▼





▲
FIG. 134 Leucemie limfatică cronică. Limfocite mici şi medii de aspect normal.



▲
FIG. 135 Idem. Celule cu cromatină grunjoasă (« cellules grumelées »).

FIG. 136 Idem. Celule grunjoase văzute la o mărire mai mare.
▼

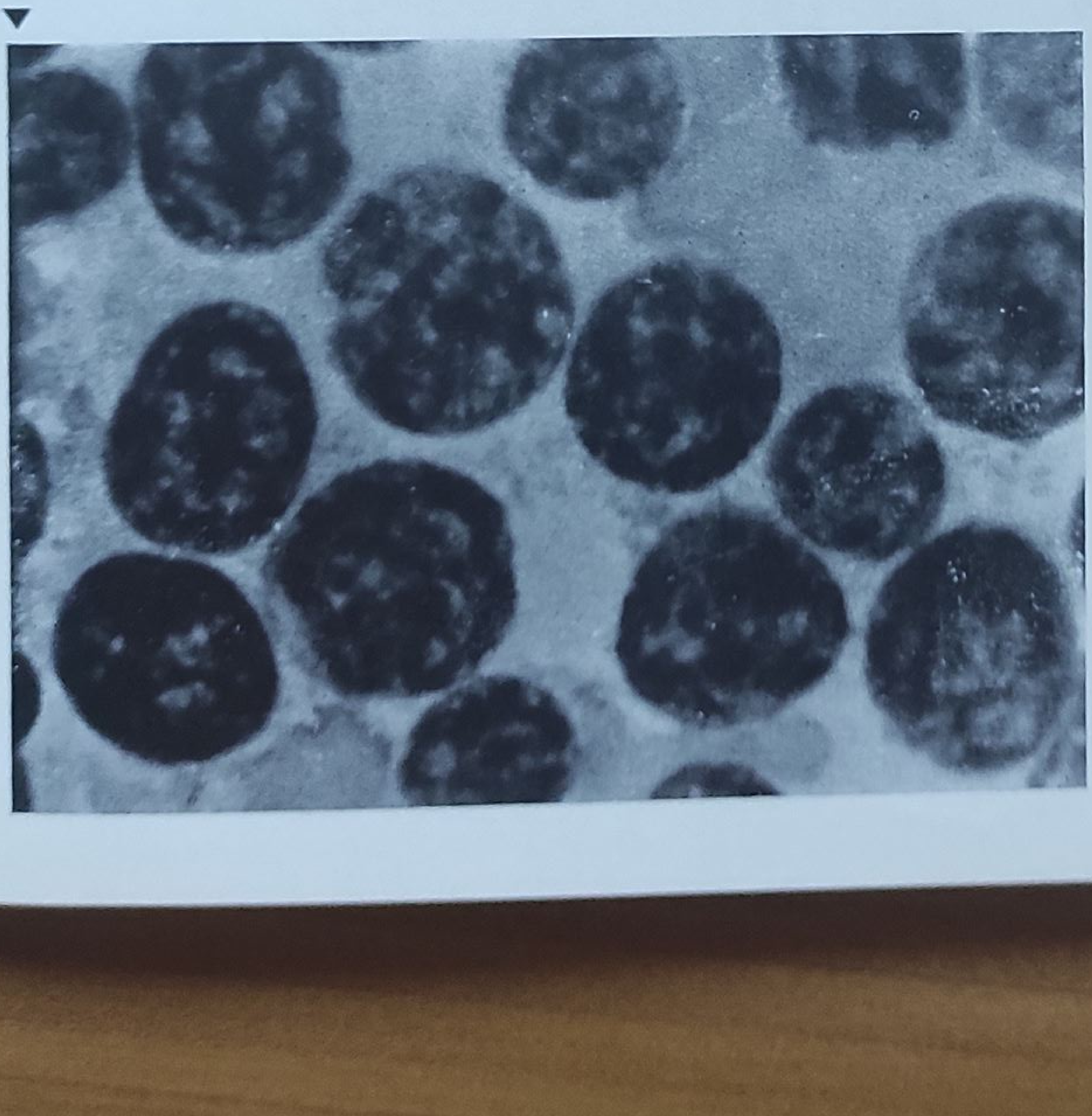
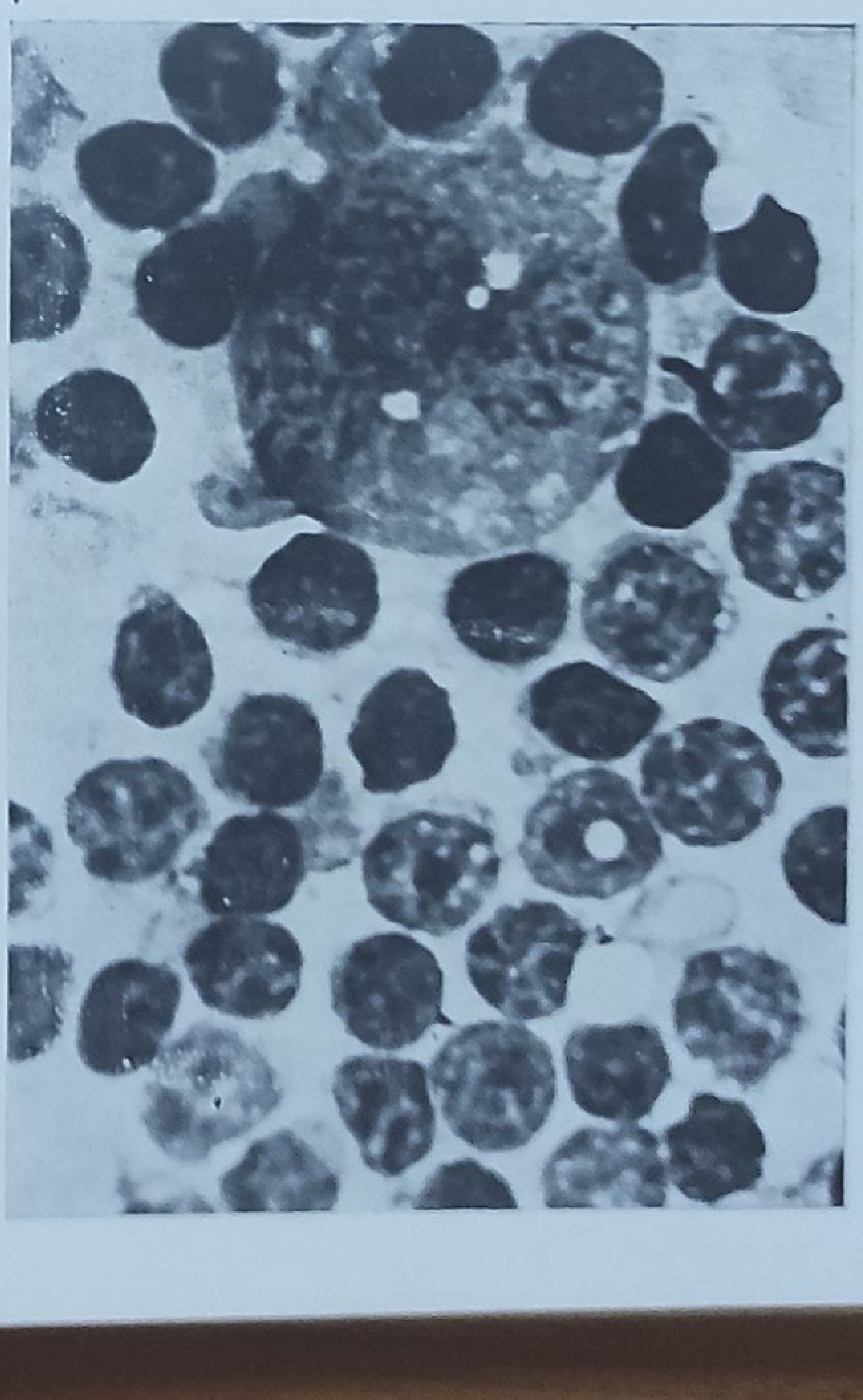
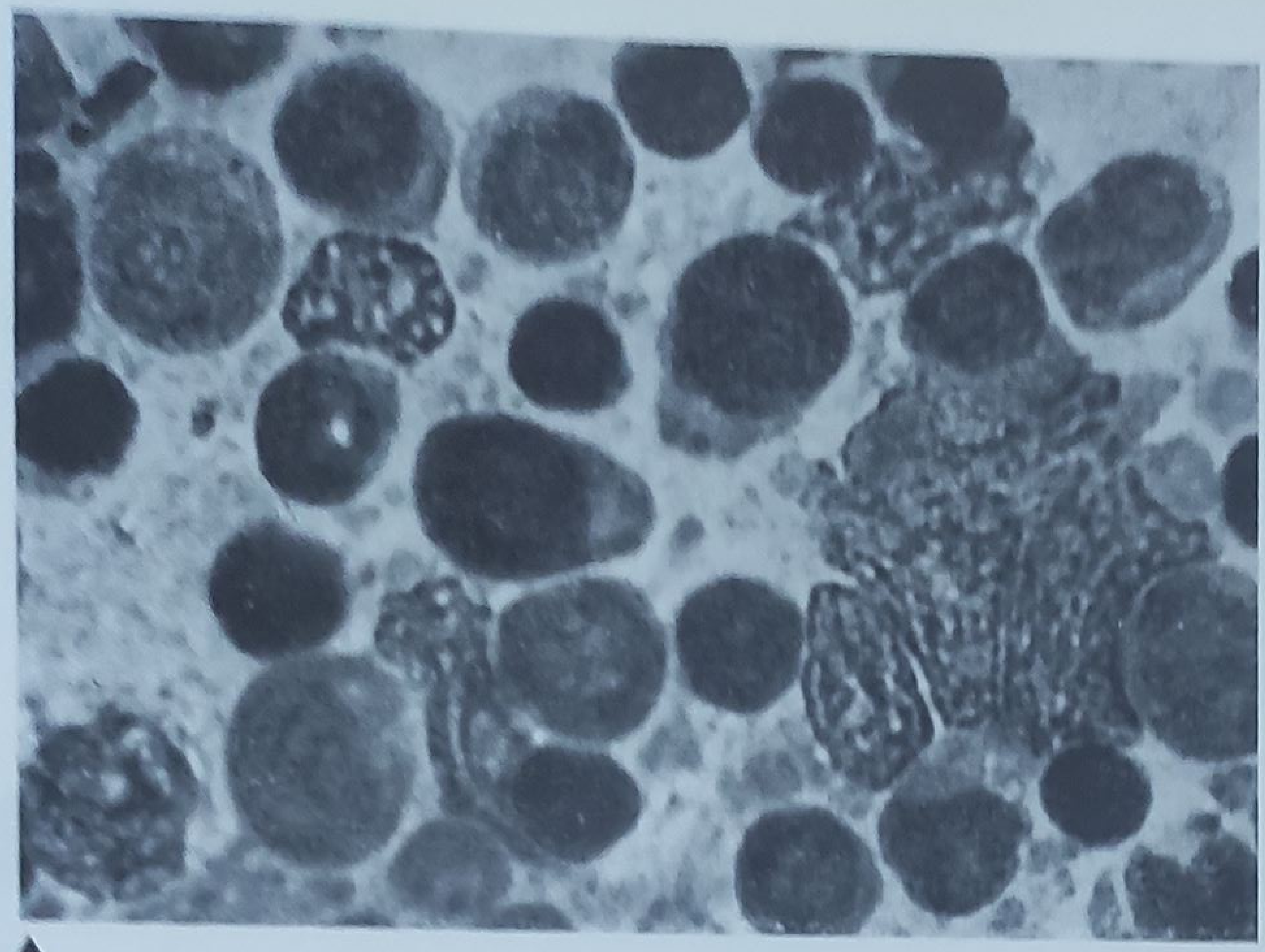


FIG. 137 Idem. Limfocite adulte, tinere, celulă mare hiperbazofilă.
▼





▲ **FIG. 138** Leucemie limfatică cronică. Accentuat pleomorfism celular (limfocite, limfoblaşti, plasmocite, histiocite într-un caz de leucemie limfatică cronică cu anemie autoimună.

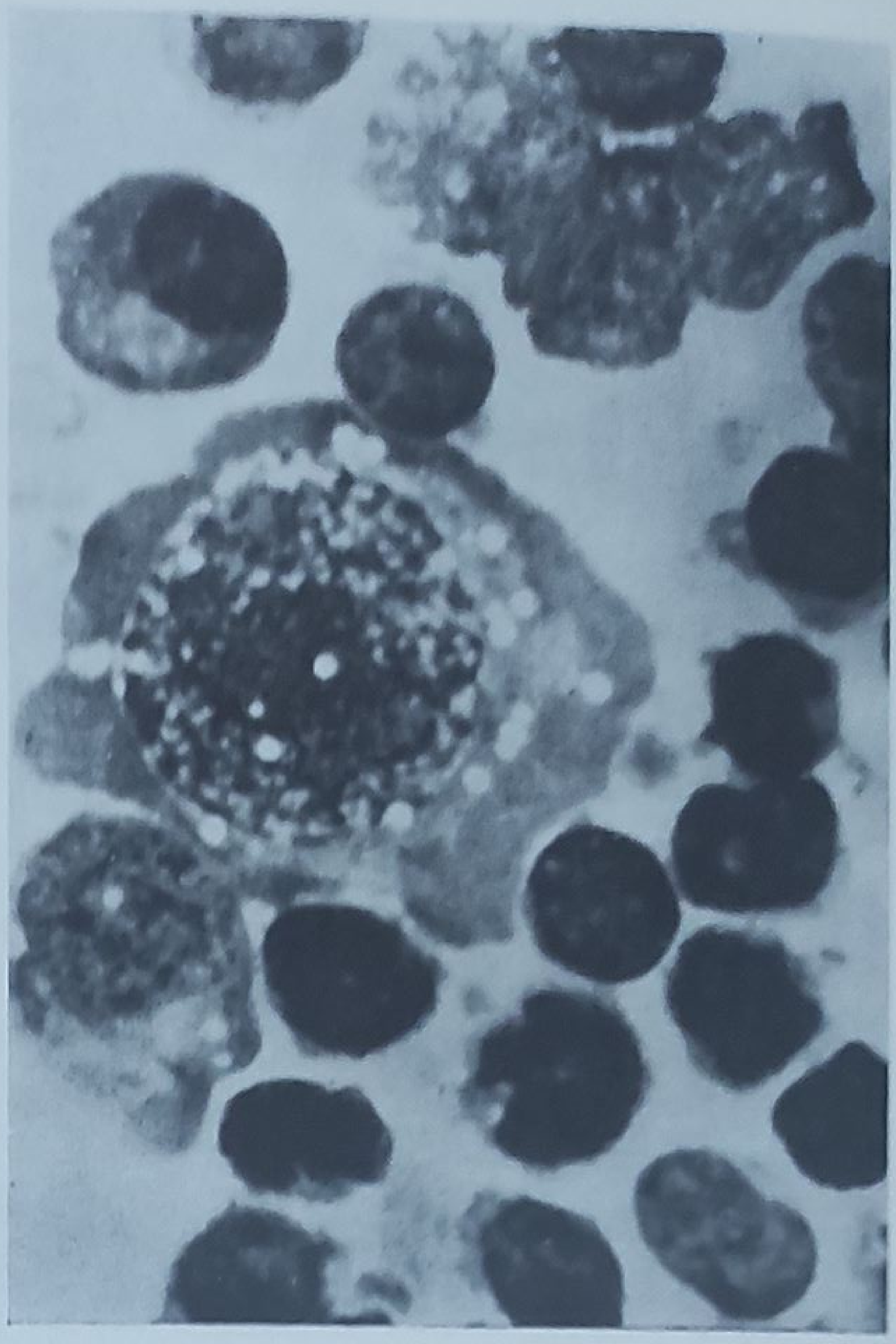
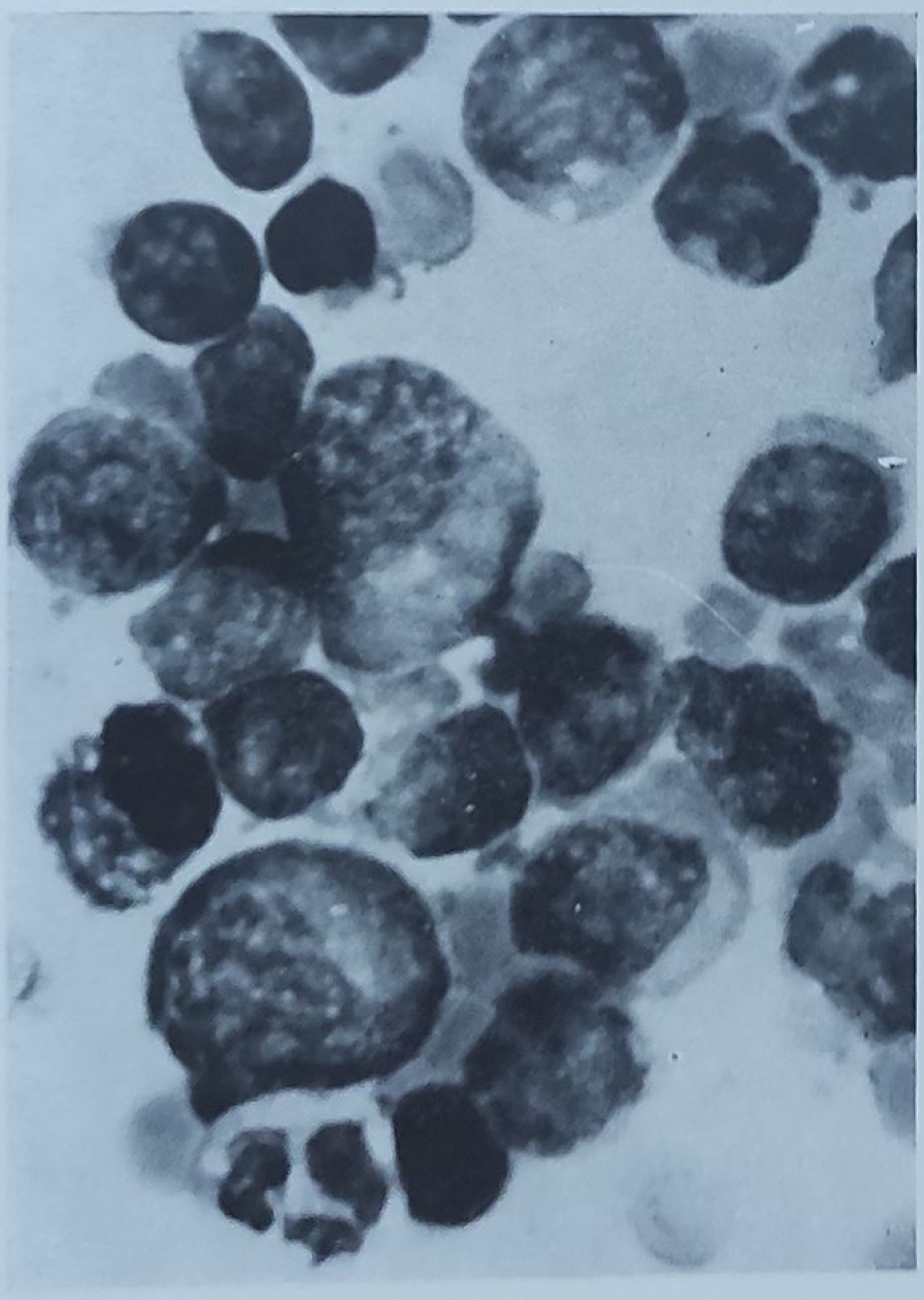
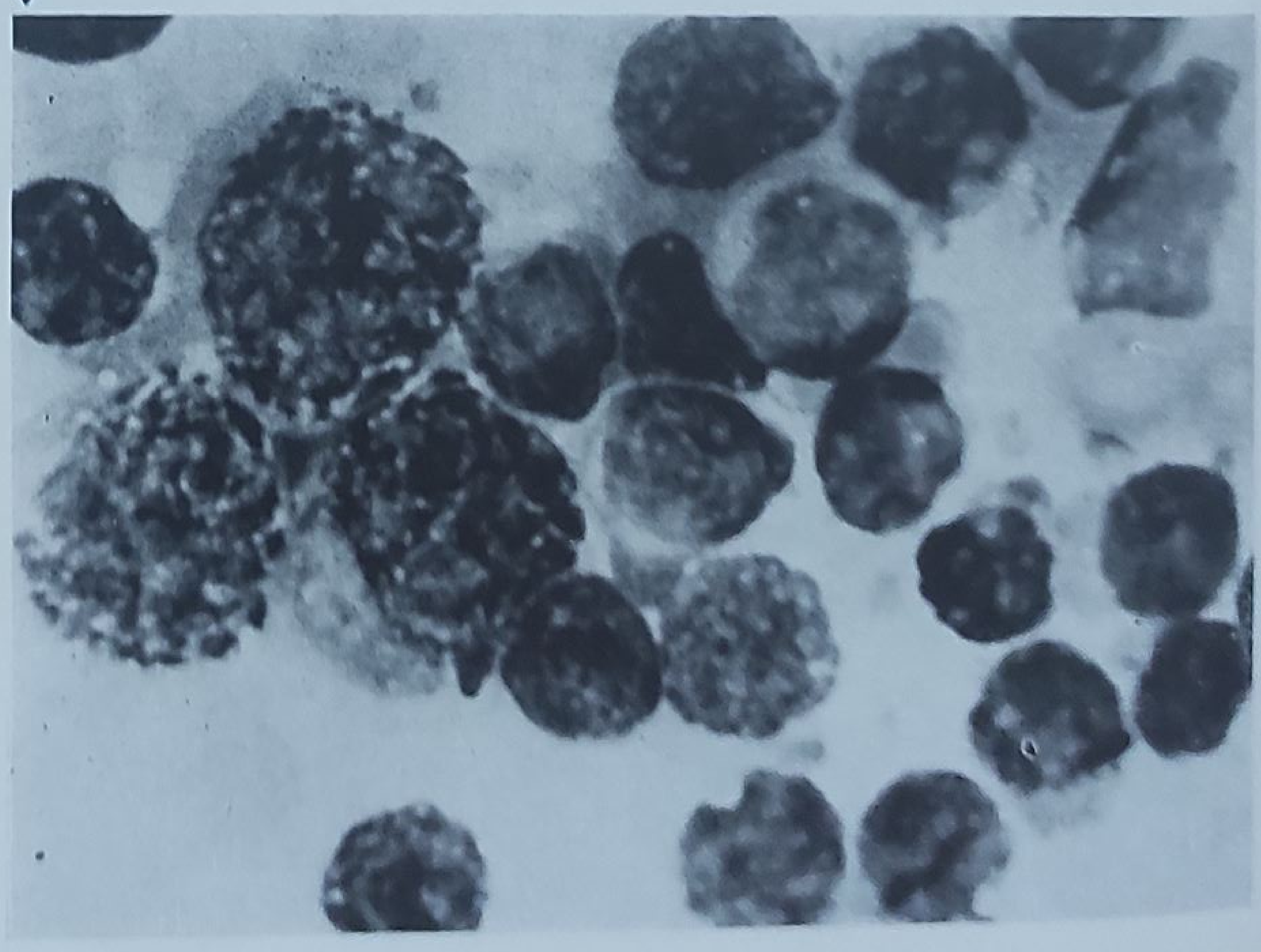


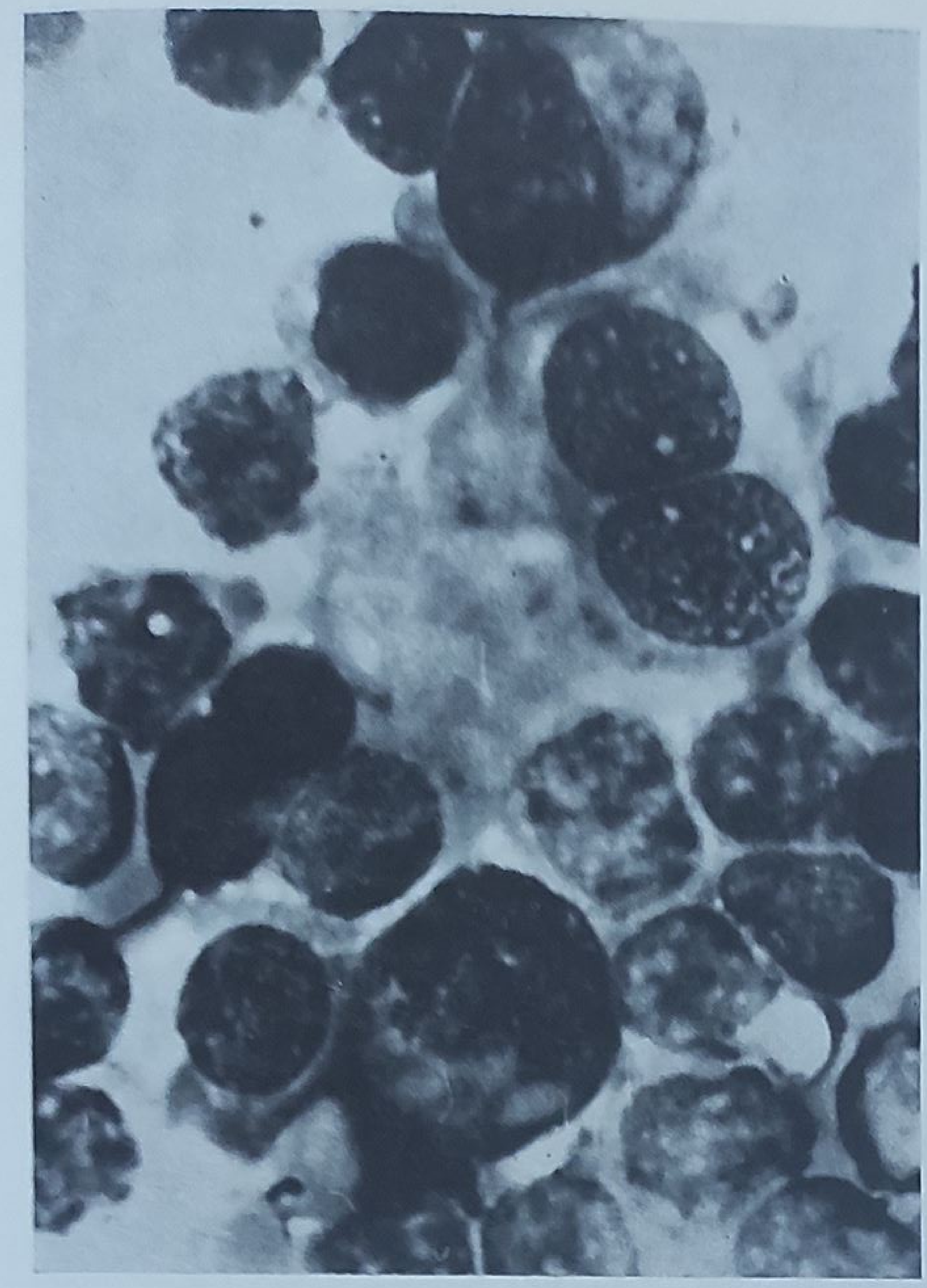
FIG. 139 Idem. Ganglion din vecinătatea unui flegmon dentar. Limfocite, plasmocite, celulă mare hiperbazofilă. ▶



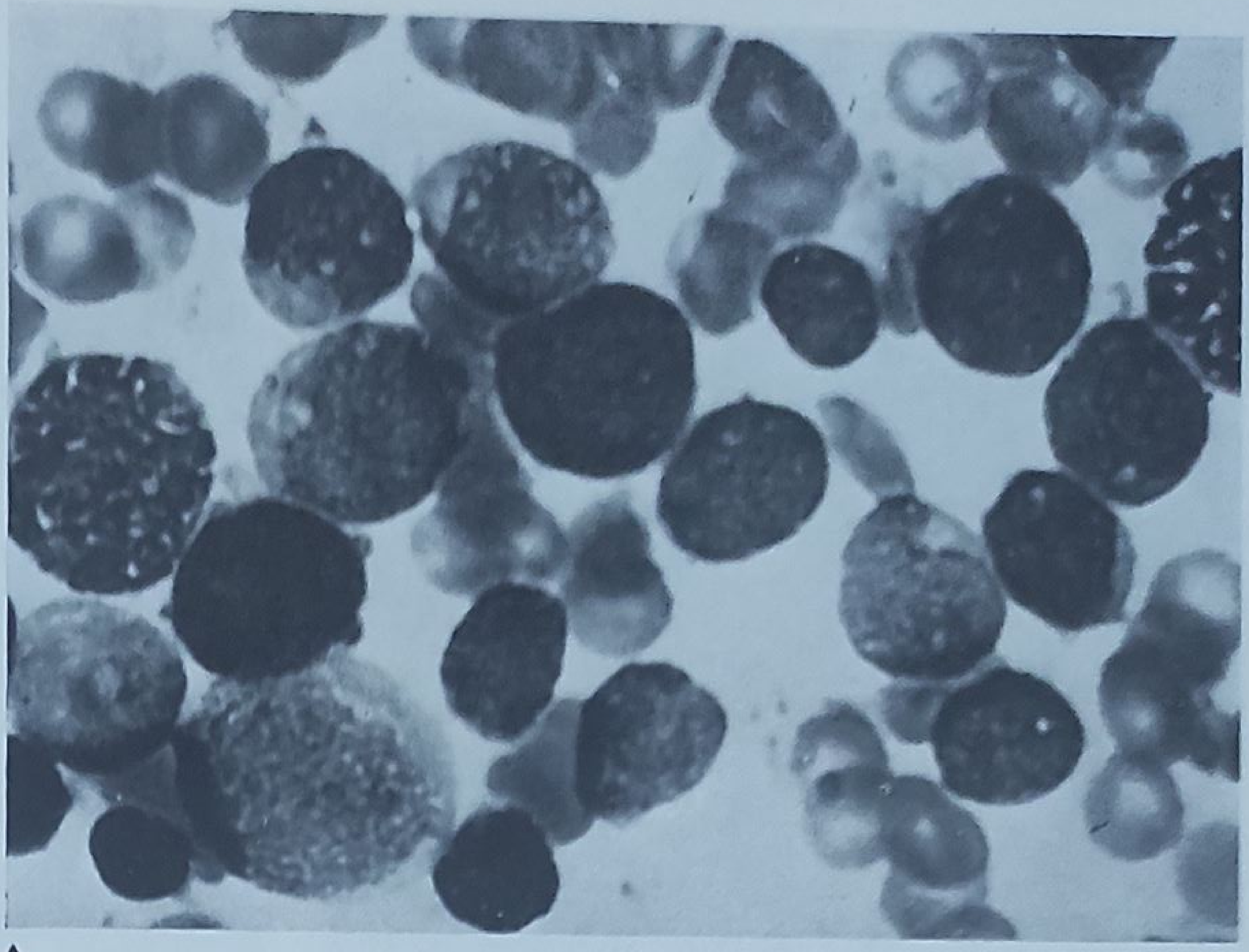
◀ **FIG. 140** Idem. Limfocite, limfoblaşti, histiocite, proplasmocite, granulocit.

FIG. 141 Idem. Celule mari bazofile, limfocite tinere.
▼





▲
FIG. 142 Leucemie limfatică cronică. Limfocite tinere, adulte, proplasmocite, celule reticulare cu citoplasmă acidofilă (ca în inflamații).



▲
FIG. 143 Leucemie limfatică acută. Limfoblaști, limfocite, mitoze.

FIG. 144 Leucemie limfatică acută; imagine mărită.
▼

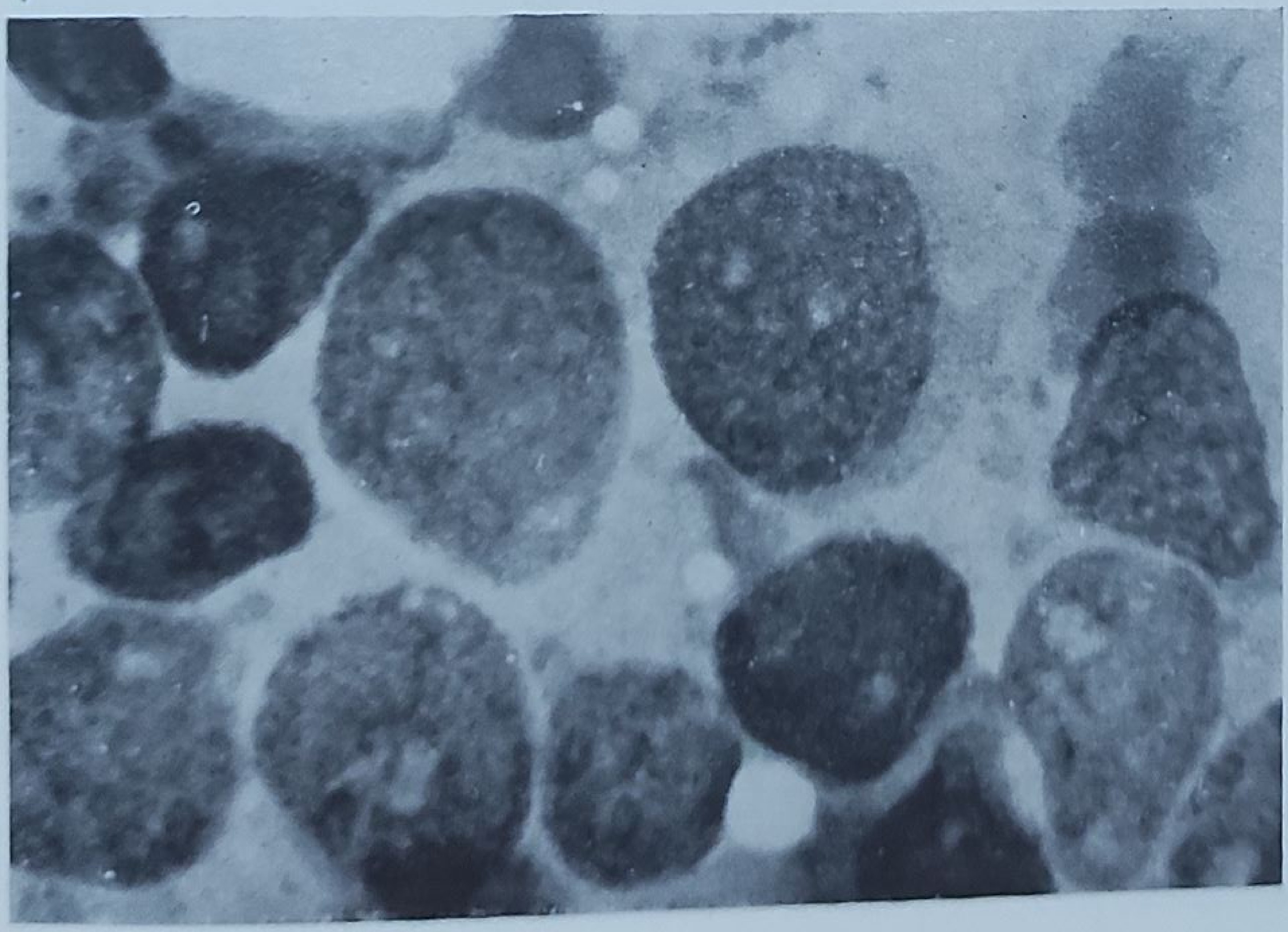
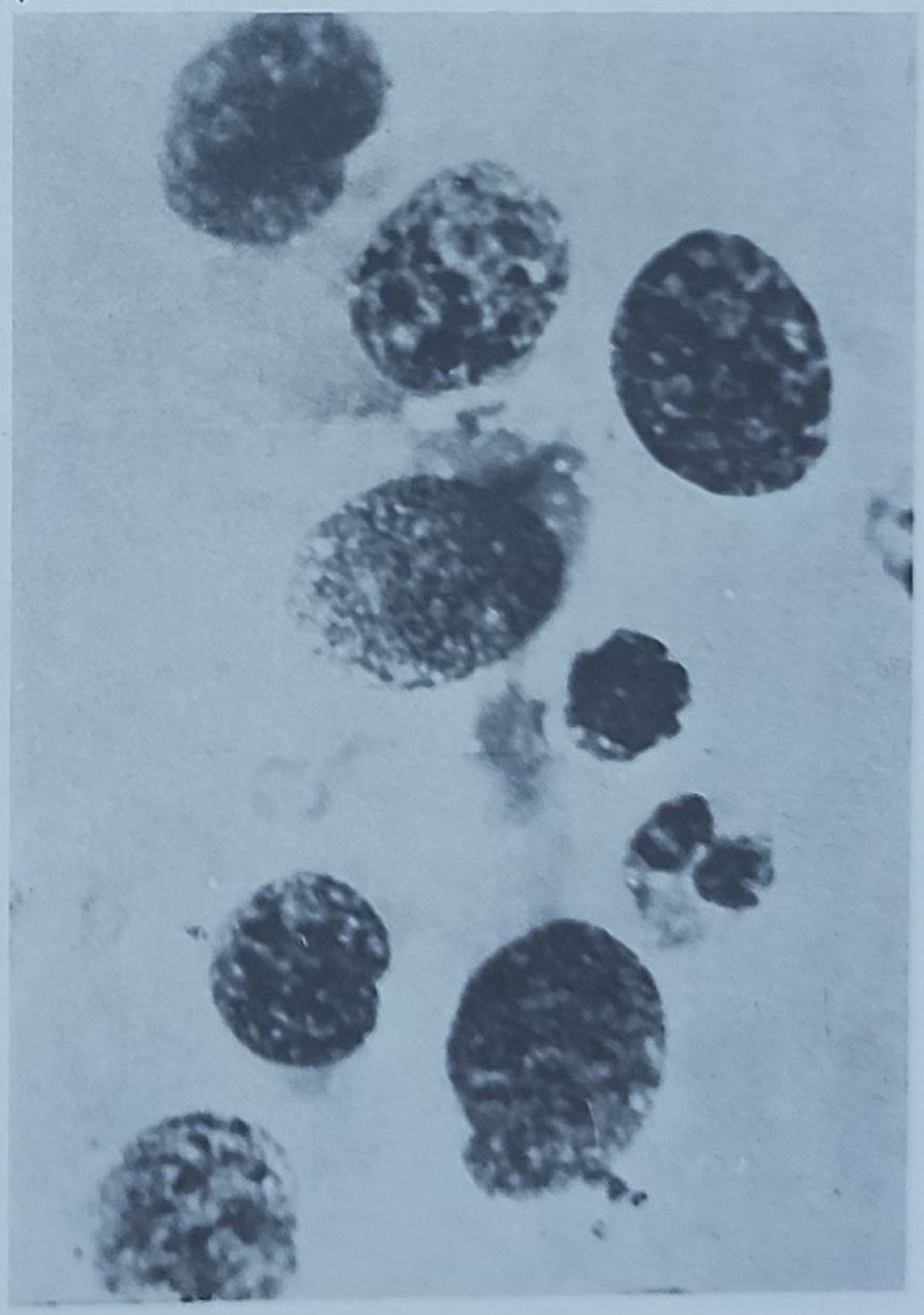
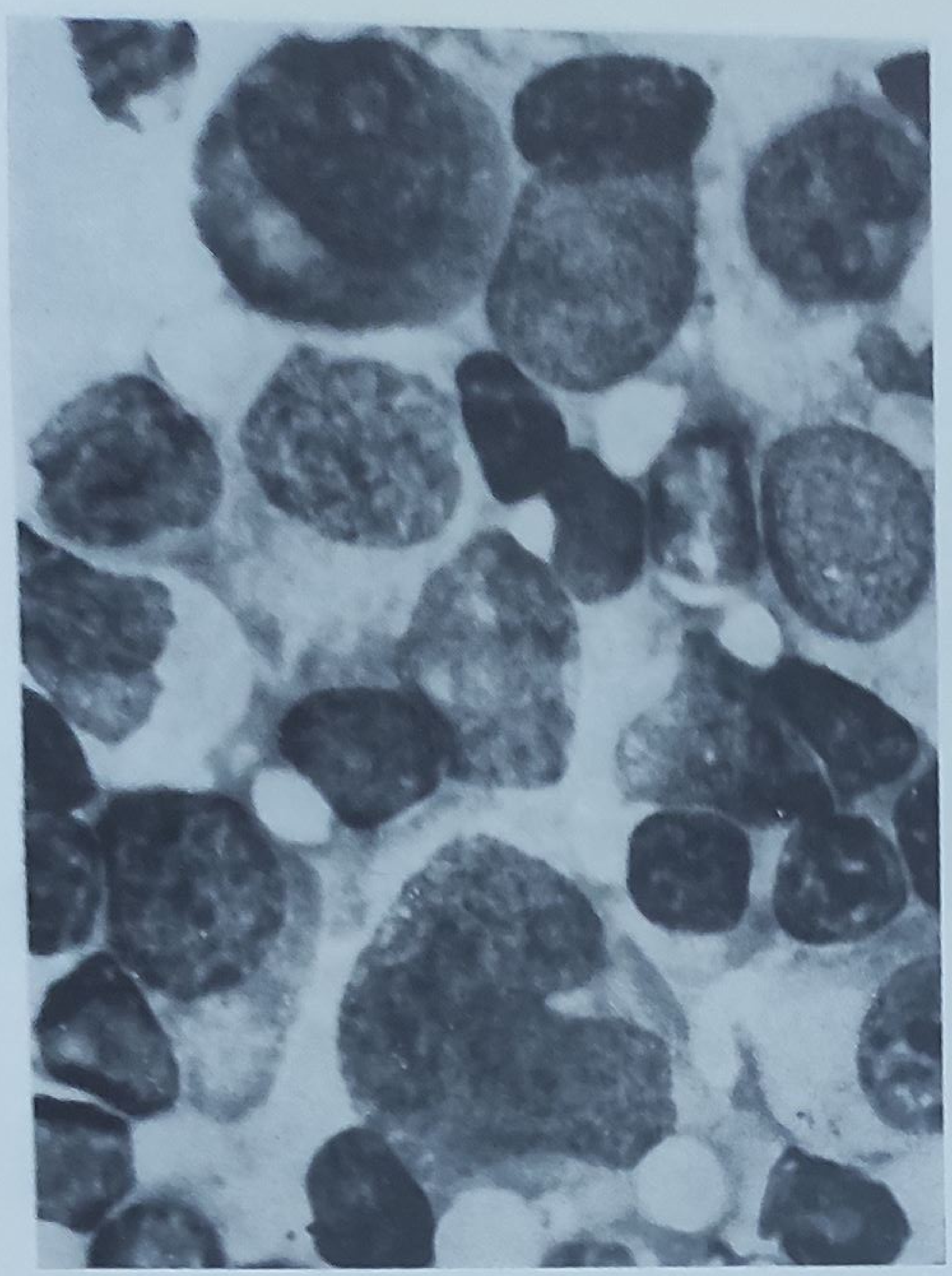
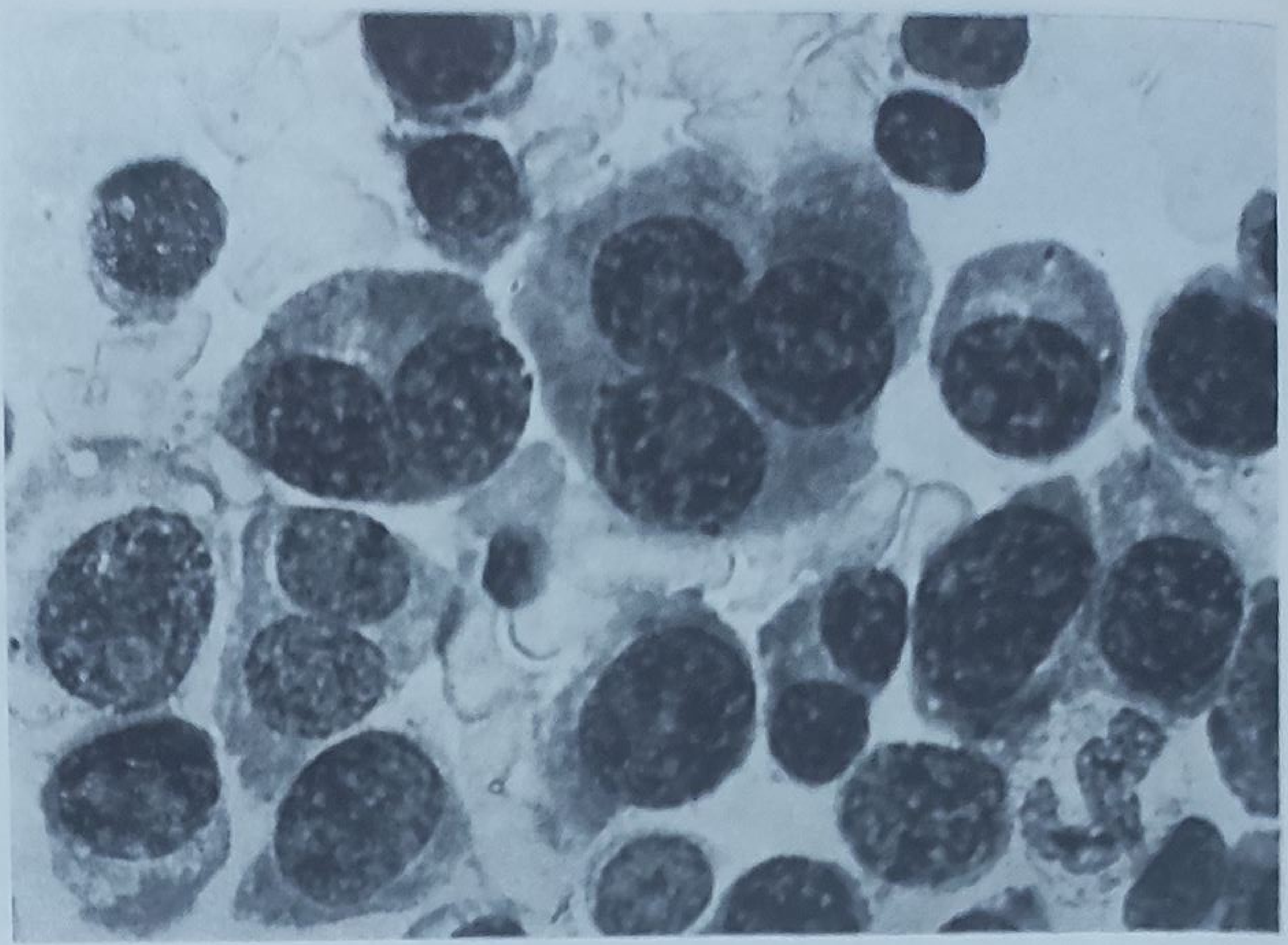


FIG. 145 Leucemie granulocitară cronică. Faza finală, tumorală; puncție într-o formațiune tumorală de părți moi.
▼





▲
FIG. 146 Leucemie mielomonocitară. Aspect citologic în ganglion (vezi și planșa XXIX—XXX).



▲
FIG. 147 Leucemie cu plasmocite. Frotiu din ganglion: plasmocite cu unul, doi și trei nuclei, cîteva limfocite și celule reticulare.

FIG. 148 Leucemie plasmocitară; măduvă osoasă.
▼

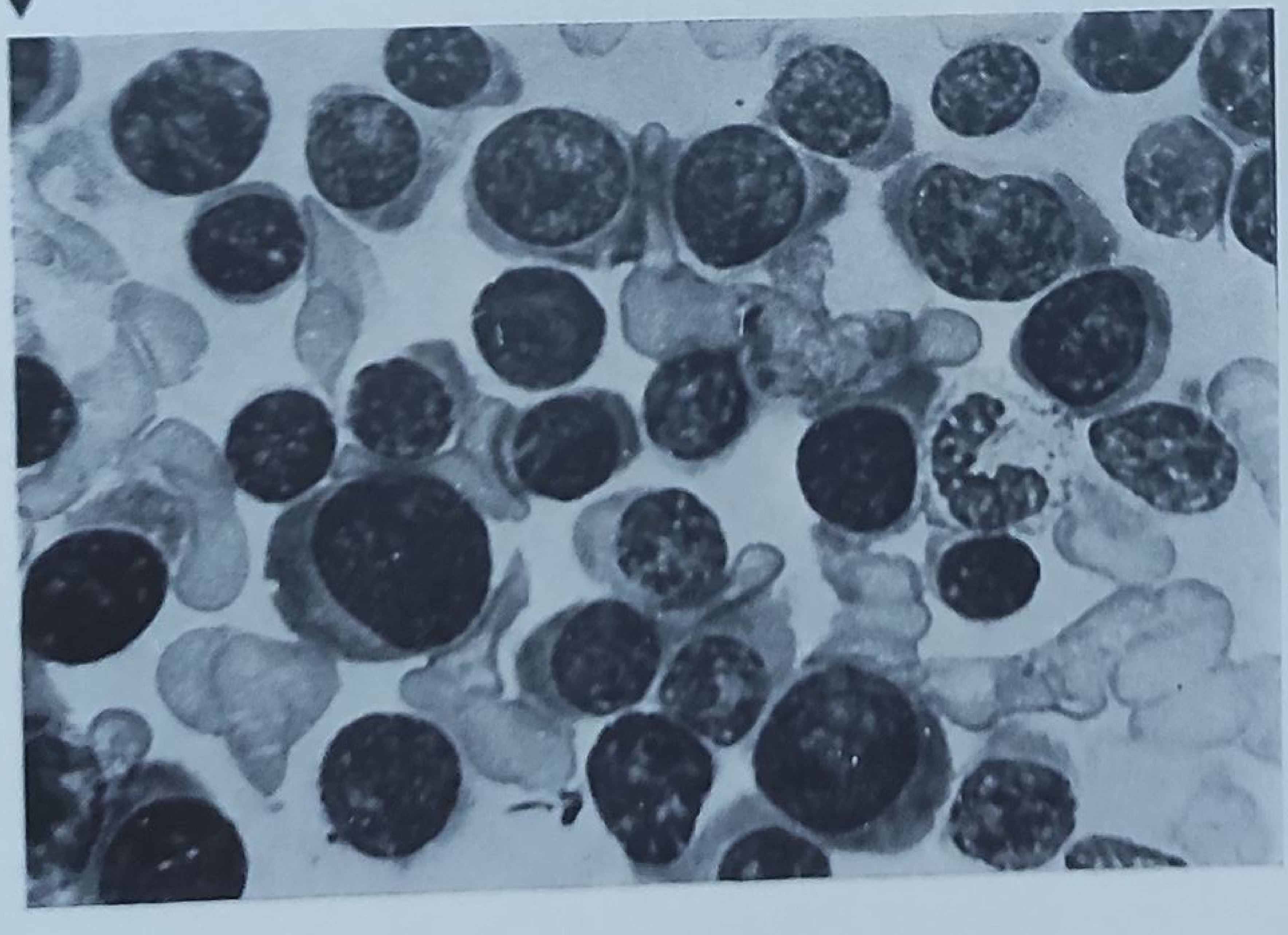
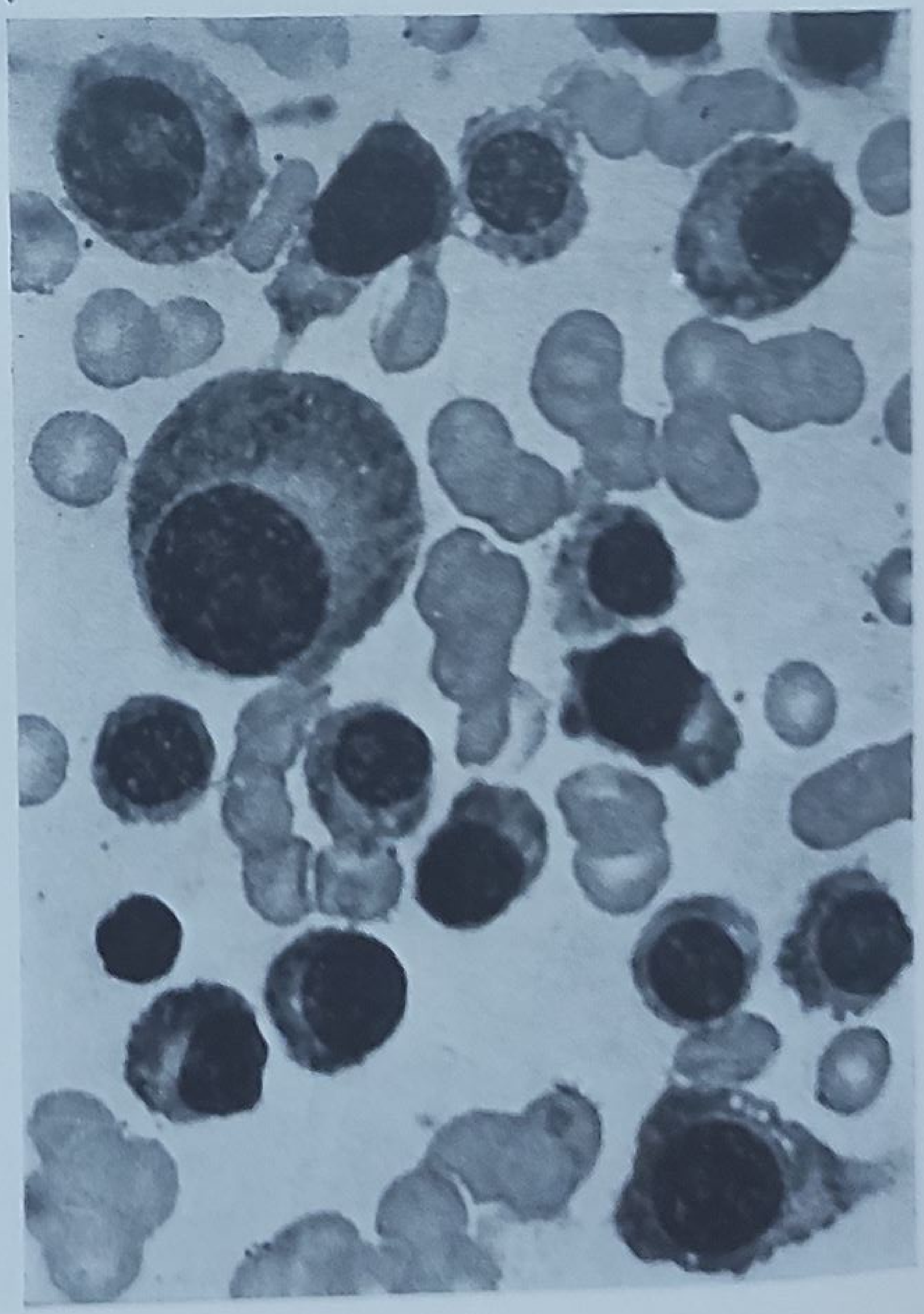
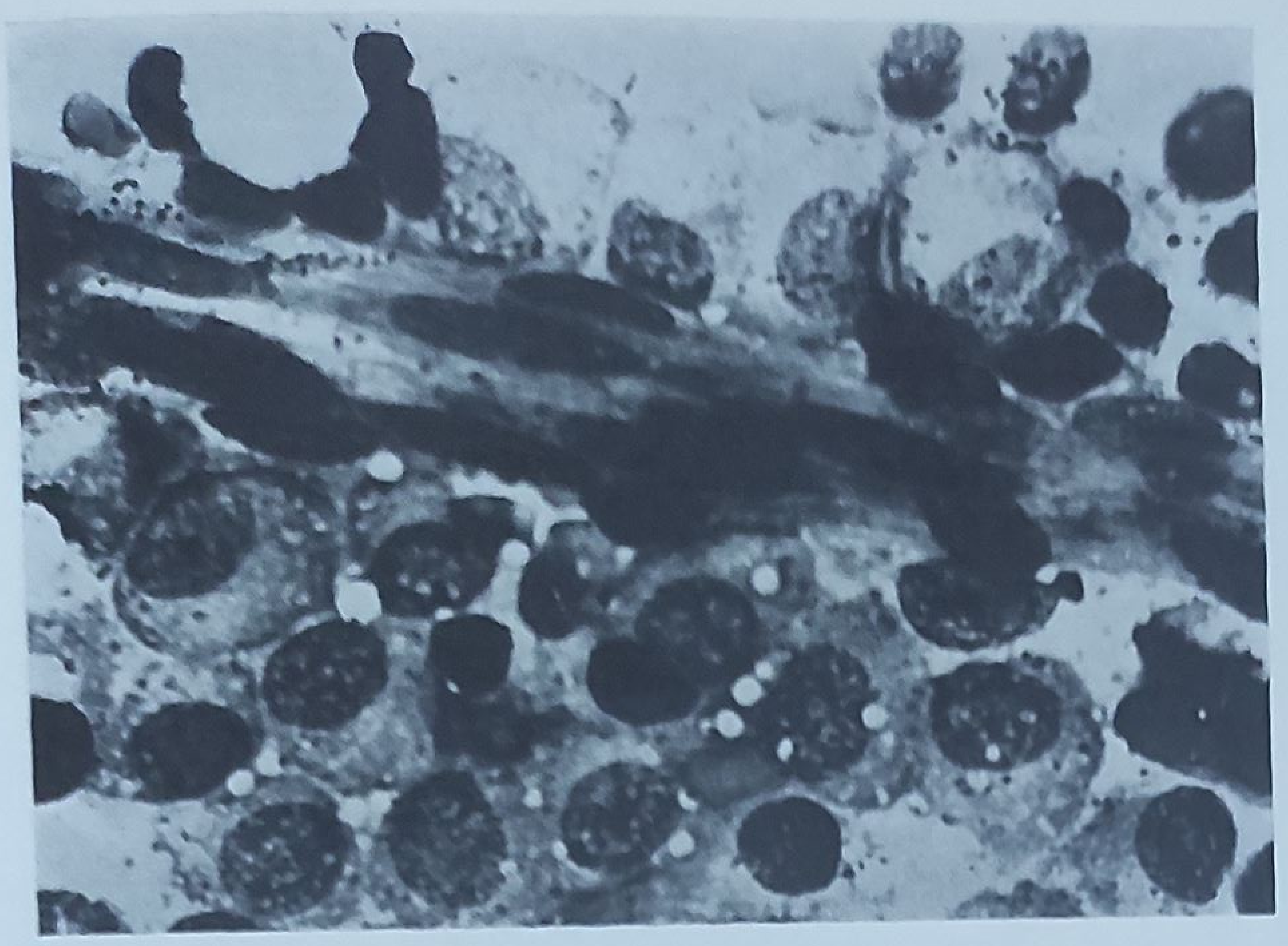


FIG. 149 Leucemie plasmocitară; sînge periferic.
▼





▲
FIG. 150 Leucemie plasmocitară. Ganglion: plasmocite, limfocite, metaplazie conjunctivă fibroblaști.

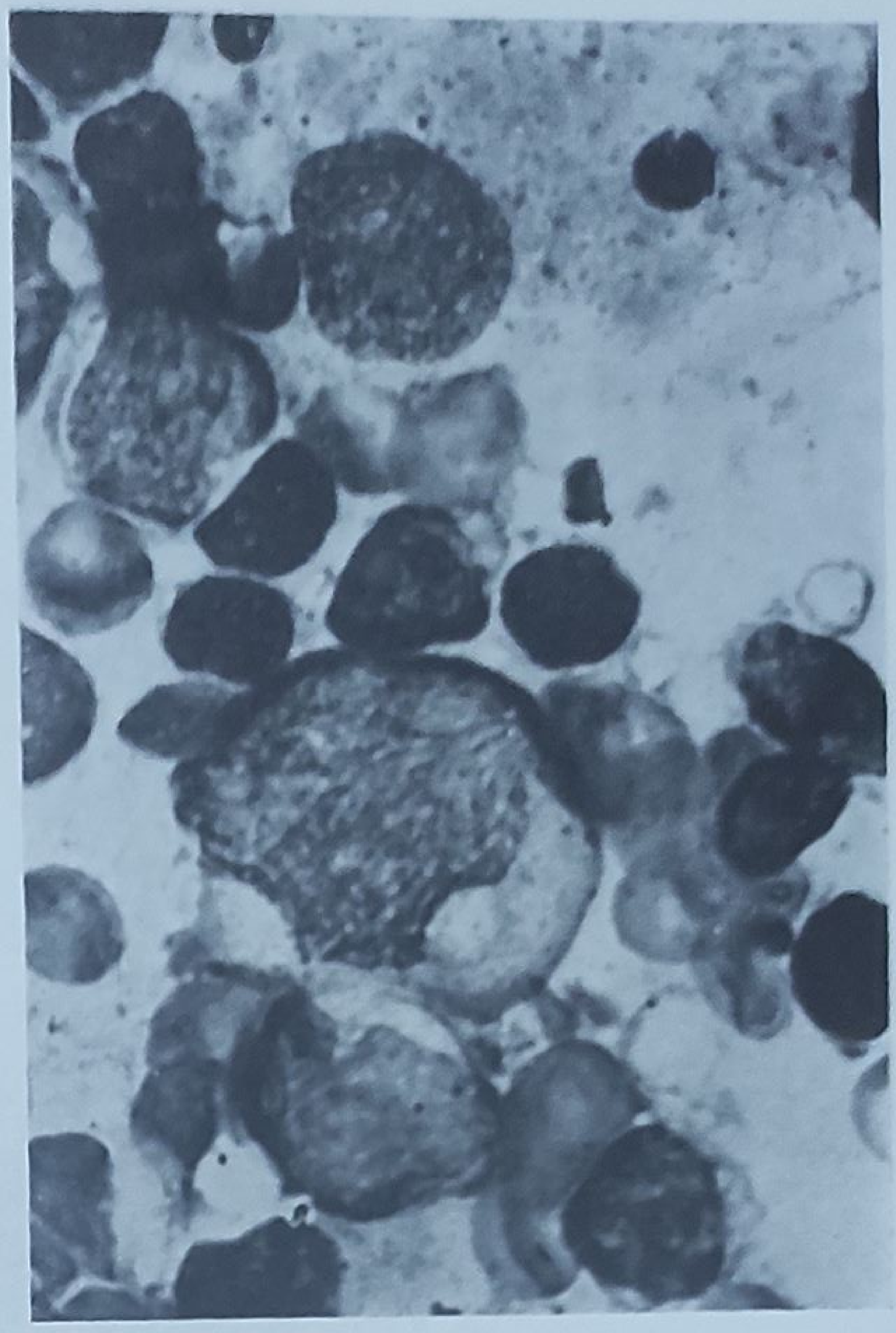
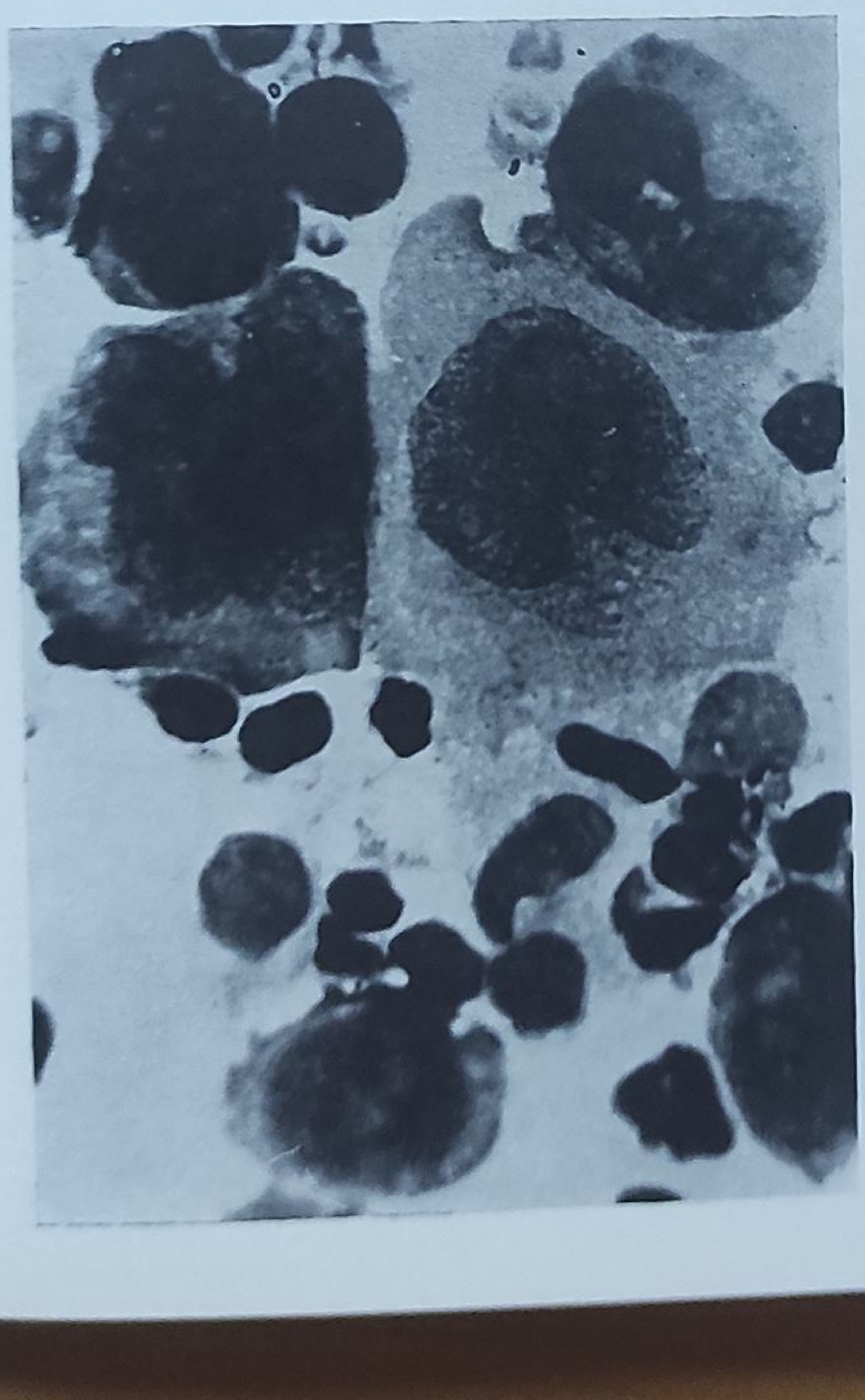
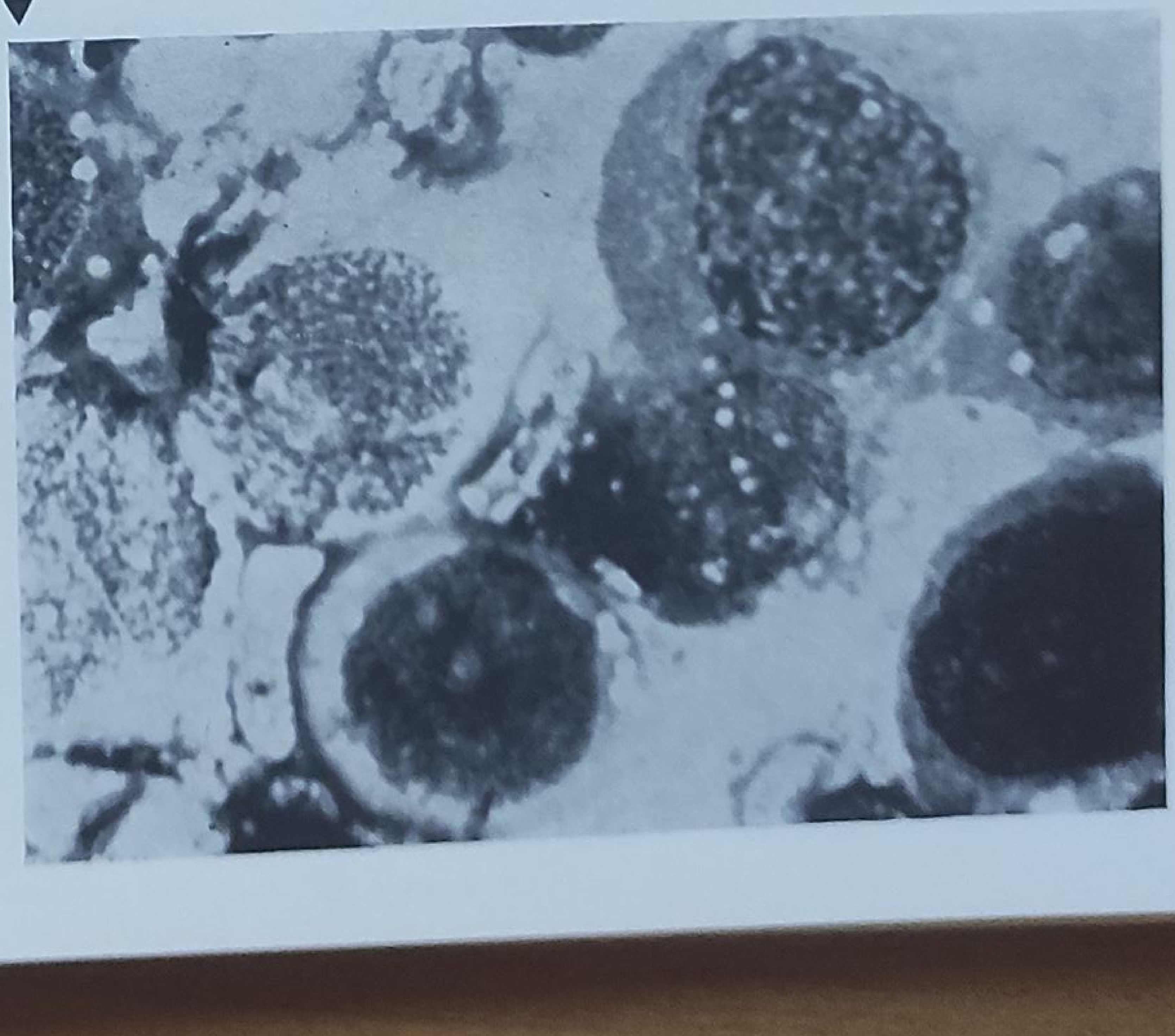


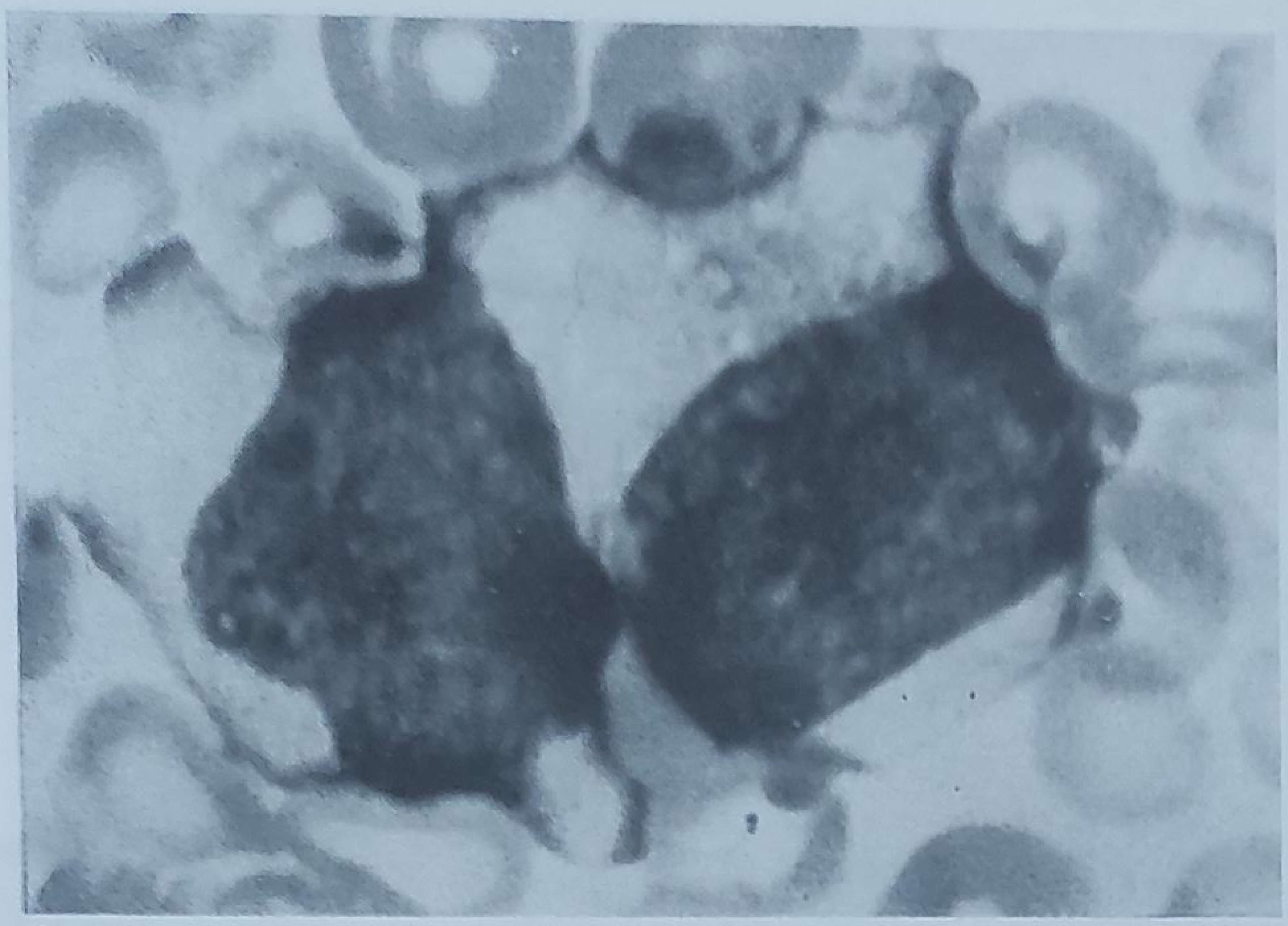
FIG. 151 Reticuloză histiomonocitară. Histiocite, monocite de mărimi diferite, cu structură normală, celulă reticulară, limfocite ganglion. ▶



◀ **FIG. 152** Reticuloză histiomonocitară. Histiocite atipice (ganglion).

FIG. 153 Reticuloză histiomonocitară, măduvă osoasă.
▼





▲
FIG. 154 Reticuloză histiomonocitară, sînge periferic.

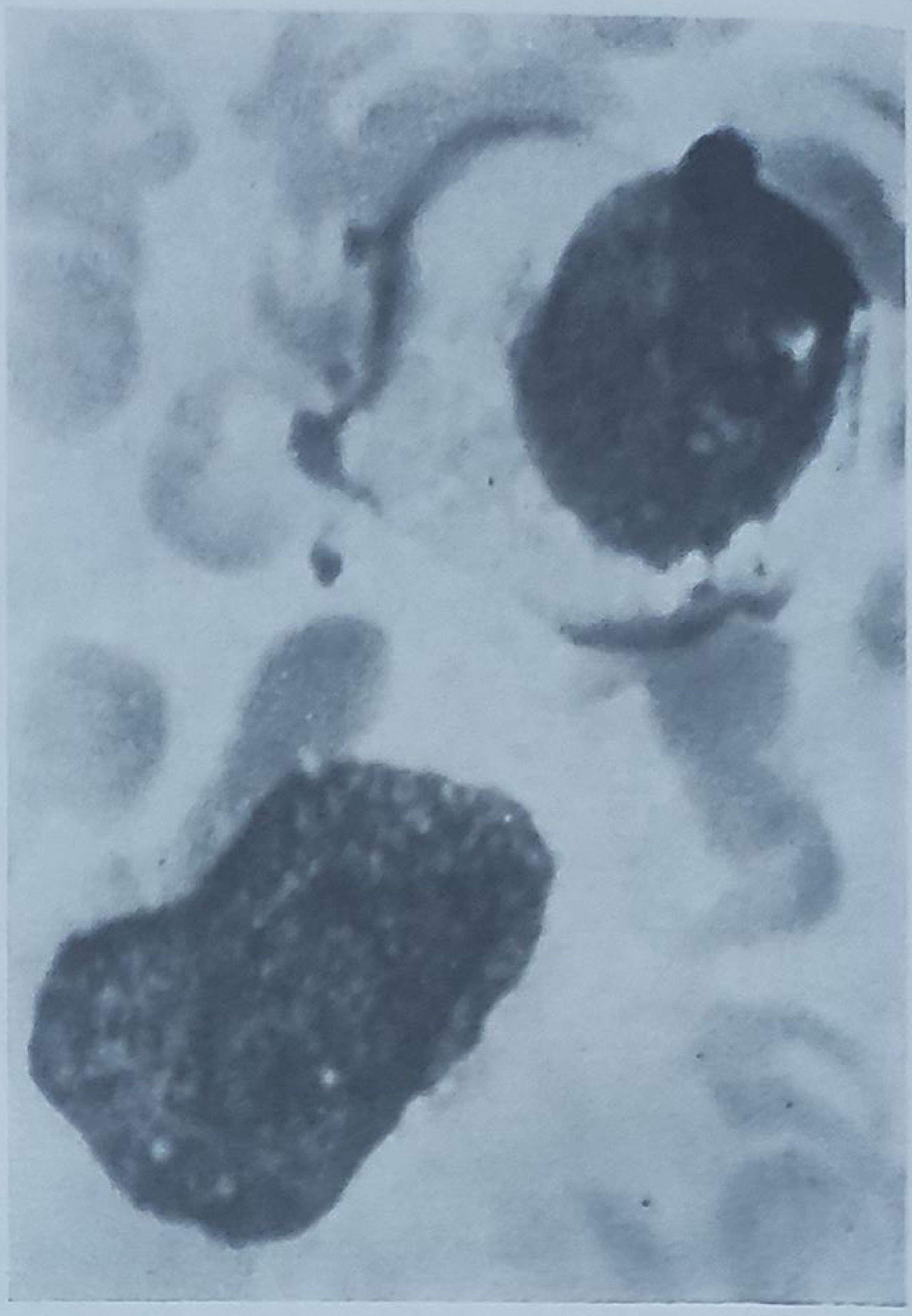
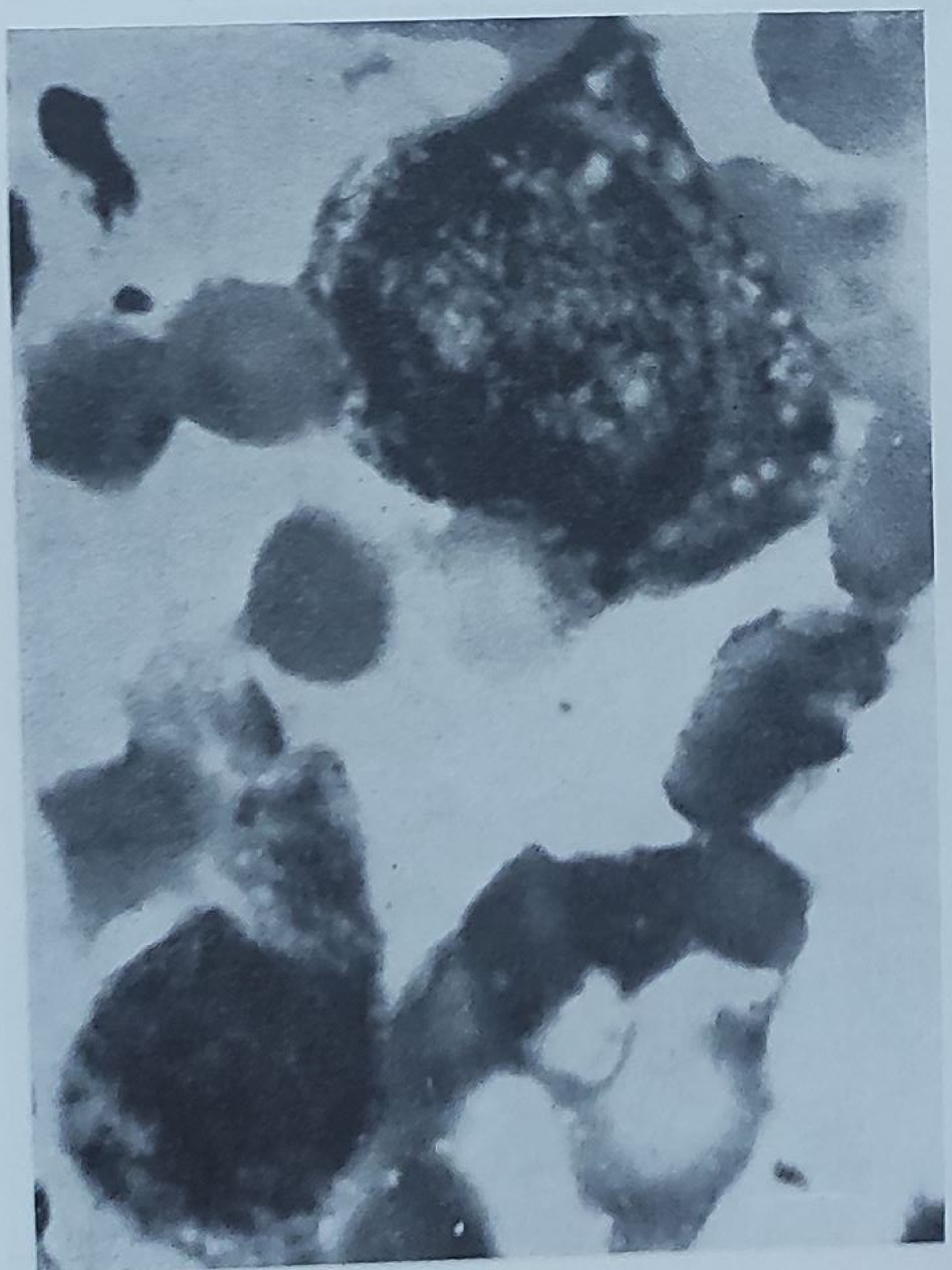
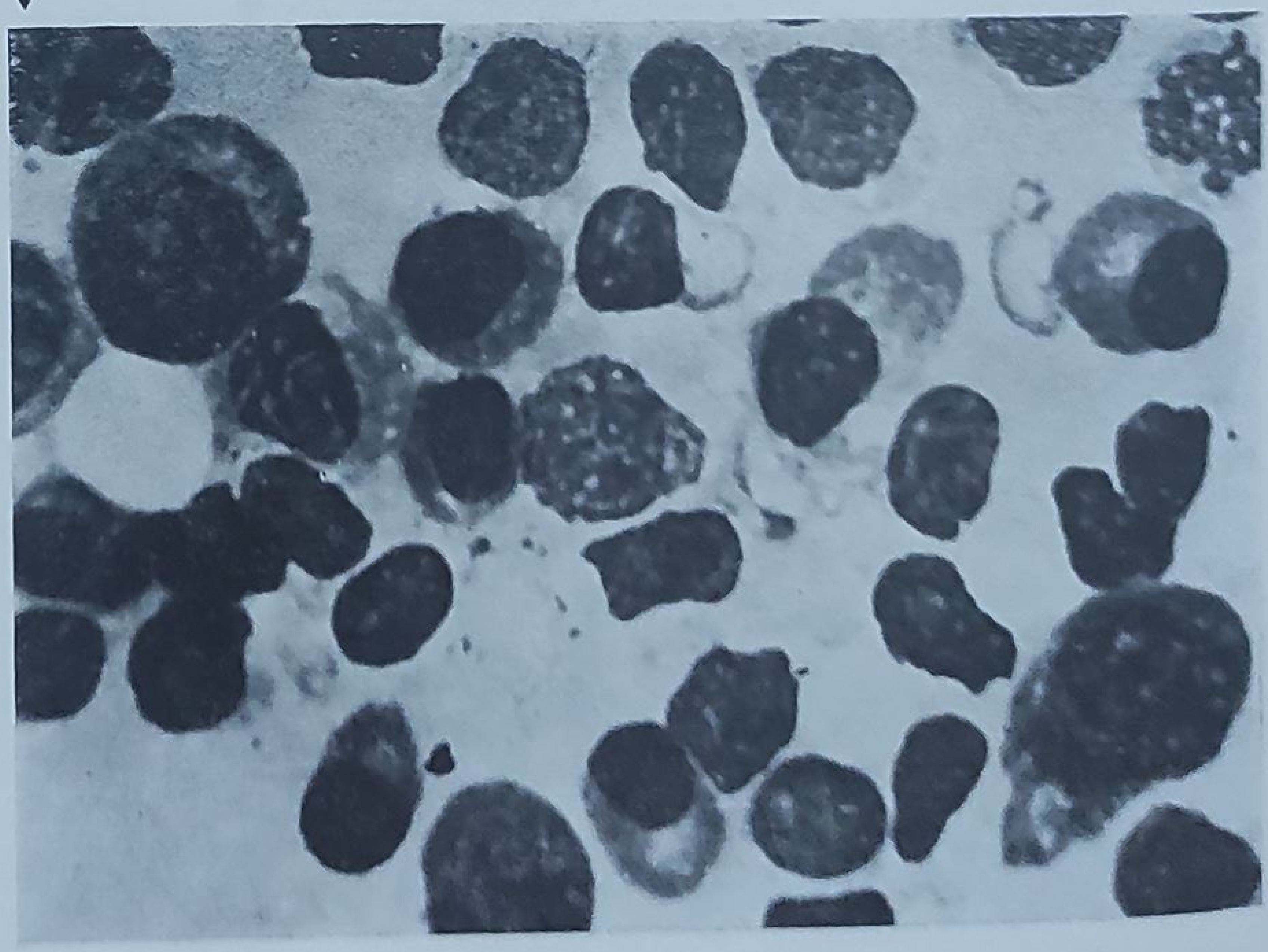


FIG. 155 Idem. Sînge periferic. ▶



◀ FIG. 156 Idem. Infiltrate cutanate.

FIG. 157 Boala Waldenström. Limfocite, plasmocite, celule bazofile.
▼



Cităm cazul unei bolnave care prezenta tabloul clinic și hematologic al unei leucemii granulocitare cronice și o adenopatie latero-cervicală dreaptă cu caracterele histologice și citologice ale unei limfadenite reactive nespecifice. După un an de evoluție cu înrăutățirea progresivă a stării generale și un final de septicemie, s-a găsit, la examenul necroptic, o tuberculoză ganglionară abdominală și un cancer bronhopulmonar. Un alt caz, mai puțin obișnuit, este al unei bolnave cu o limfoadenopatie generalizată, cu hiperleucocitoză, tablou sanguin și medulograma de leucemie granulocitară cronică, fosfatazele alcaline leucocitare 4%, dar fără anomalii cromozomiale. Frotiul din materialul recoltat prin puncție ganglionară, precum și examenul histologic aveau celularitatea caracteristică unui limfom malign nediferențiat, iar reacția la peroxidaze a fost negativă ceea ce, dealtfel, se întîmplă foarte des și în hipertrofiile ganglionare care însoțesc o leucemie granulocitară cronică în puseu blastic.

*

Explorarea prin *puncție a citologiei ganglionilor limfatici* în procesele leucemice nu face parte din probele de investigație curente și obligatorii; tabloul sanguin și medulograma sînt suficiente pentru stabilirea diagnosticului, mai ales că nu în toate leucemiile, ganglionii limfatici sînt afectați.

Situația se prezintă cu totul altfel în limfoamele maligne nehodgkiniene (limfo- sau reticulosarcom, cu toate varietățile lor citologice, mai ales pentru cele din urmă). În sarcoamele ganglionare, modificările tabloului sanguin lipsesc în marea majoritate a cazurilor și apar numai tîrziu, de obicei în faza finală. Medulograma obligatorie, făcută sistematic, permite — în cazul în care metaplazia este de la început prezentă — să apreciem tipul citologic, extinderea procesului și alegerea corectă a tratamentului. Diagnosticul ferm însă nu va putea fi stabilit decît prin examenul citologic și mai ales histologic. Prin citologia ganglionară, vom preciza exact apartenența celulelor și eventualele reacții secundare din ganglion: leziunile inflamatorii, necroza. Histologia este însă necesară și obligatorie deoarece clasificarea leziunii în vederea terapiei trebuie făcută după aceleași criterii ca și în boala Hodgkin: tipul celular, forma nodulară sau difuză, scleroza circumscrisă sau extinsă. Mai intervine un element care — citologic — nu poate fi apreciat: integritatea capsulei ganglionului sau invadarea și depășirea acesteia, important criteriu de diferențiere față de leucemii.

În cursul evoluției acestor sarcoame ganglionare, apare rareori invazia leucemică precoce a sîngelui circulant. Cînd debutul bolii este marcat de acest fenomen, diagnosticul diferențial față de leucemii poate să ne creeze greutăți. Caracterele clinice ale adenopatiei, gradul de interesare al măduvei osoase, morfologia celulelor care — indiferent de mărime — poartă amprenta sarcomatoasă și — bineînțeles — examenul histologic vor tranșa natura procesului leucemic sau sarcomatos.

*

Leucemiile limfatice cronice au un tablou citologic caracterizat în general prin uniformitatea frotiului constituit din celule limfatice, mai ales adulte, mai rar tinere și cuiburi de limfoblaști. Limfocitele adulte și cele tinere nenucleolate nu se deosebesc, în general, morfologic, de limfocitele din alte afecțiuni sau de limfocitele normale (Fig. 134).

În multe cazuri de leucemii limfatice, există unele caractere morfologice particulare ale limfocitelor pe care le întîlnim mai rar în alte adenograme. Limfocitele, mai ales cele mijlocii, prolimfocitele, dar și limfocitele mici adulte și chiar și limfoblaștii prezintă blocuri mari de grunji de cromatină, izolați prin zone mai clare, ceea ce dă nucleului un aspect grunjos, cu bulgări de cromatină mari și compacți, așa-numitele « cellules grumelées » (Fig. 135, 136; Pl. XXV). Alteori, limfocitele au o structură foarte fină a nucleului cu rețeaua de cromatină măruntă și densă, astfel încît nucleul apare omogen, lipsit de orice neregularități.

În adenograme, spre deosebire de tablourile periferice și de medulograme unde pot fi numeroase, umbrele nucleare de obicei lipsesc sau sînt foarte rare.

Acesta este tabloul citologic obișnuit în leucemia limfocitară cronică. El nu este însă o regulă. Unele celule din leucemia limfatică cronică, considerată ca areactivă, își păstrează totuși capacitatea de a răspunde la unii stimuli antigenici atît *in vivo* cît și *in vitro*, astfel că, adeseori, vom întîlni o varietate destul de mare de celule: limfocite adulte, limfocite tinere, limfoblaști, celule mari hiperbazofile (Fig. 137). Acest aspect poate surveni în orice ganglion de leucemie limfatică fără să punem în evidență un stimul deosebit. În anumite împrejurări, populația celulară este și mai eterogenă: alături de limfocite mici, adulte, se observă o importantă înmulțire a limfoblaștilor și a celulelor reticulare și histocitare care formează adevărate placarde, așa cum am observat la un bolnav cu leucemie limfatică cronică, asociată cu anemie hemolitică autoimună (Fig. 138). Dacă, în vecinătatea grupelor ganglionare ale unui bolnav cu leucemie limfatică cronică, survine un proces inflamator microbian, limfocitele capabile de răspuns imun care se mai găsesc în ganglionul leucemic vor suferi toată gama de transformări care duc la celula mare hiperbazofilă, similară blastului din culturi. Dar nu numai atît, vor fi prezente și restul

celulelor care participă la reacţiile de apărare: plasmocite, celule reticulare, polimorfonucleare. Micronodulii celulari, atît de caracteristici proceselor inflamatorii, sînt şi aici prezenţi. Exemplele din figurile 139—142 şi planşa XXVI sînt grăitoare. Frotiurile provin de la o bolnavă cu leucemie limfatică cronică, cu poliadenopatii care a făcut un abces dentar cu flegmon. Puncţia s-a făcut din ganglionii submandibulari respectivi, dînd tabloul de mai sus. Ceilalţi ganglioni din alte regiuni au prezentat aspectul tipic al ganglionilor din leucemia limfatică cronică. Această observaţie este o confirmare a ceea ce dealtfel se ştie, că limfocitele din leucemia limfatică cronică reprezintă o populaţie celulară eterogenă printre care se găsesc şi limfocite capabile de răspuns imun, ganglionul păstrîndu-şi o capacitate reactivă normală. Cu toate acestea, în nici unul din cazurile de leucemie limfatică cronică, nu s-a putut stabili o interdependenţă între aspectul citologic al frotiului, tabloul clinic, răspunsul la tratament şi evoluţia bolii. Cercetările intense care se fac asupra limfocitului (culturi, rozete, imunofluorescenţă etc.) şi care au identificat în ultimul timp leucemia limfatică cu celule T vor reuşi cu siguranţă să adune date suficiente pe care clinicienii să le poată utiliza cu folos în scopuri terapeutice.

În *leucemia limfatică acută*, contrar aşteptărilor, nu avem întotdeauna o hiperplazie limfoblastică pură. Bineînţeles că frotiul este dominat de limfoblaşti (Fig. 143), însă limfocitele adulte, prolimfocitele şi celulele reticulare sînt uneori prezente în număr apreciabil. Deosebirea dintre celulele reticulare şi limfoblaşti este greu de făcut; au aceeaşi structură nucleară fină, nucleoli albaştri palizi, o citoplasmă în general redusă, omogenă, cu o discretă bazofilie. Ceea ce totuşi ar putea să constituie un criteriu relativ de diferenţiere este forma mai puţin regulată a celulelor reticulare (Fig. 144). Acest relativ polimorfism contrastează cu aspectul monomorf al măduvei osoase. În orice caz, există concordanţă morfologică absolută între medulogramă şi adenogramă. Prin adenogramă, nu vom reuşi niciodată să identificăm subtipurile celulare din leucemia limfatică acută aşa cum a propus Mathé, studiind medulograma şi tabloul sanguin (prolimfoblastică, macrolimfoblastică, microlimfoblastică şi prolimfocitară). Aspectul mai eterogen al populaţiei celulare din ganglionul de leucemie limfatică acută, în contrast cu monomorfismul din măduva osoasă, confirmă indirect părerea că procesul de geneză a limfocitelor nu are loc în ganglionul limfatic, ci în măduva osoasă.

În *leucemiile granulocitare cronice şi acute*, hipertrofia ganglionară nu constituie o regulă. Ea poate să însoţească o leucemie acută, apare în puseul de acutizare al celei cronice sau în faza finală de transformare sarcomatoasă a acesteia. În ganglion metaplazia mieloidă este de diferite grade. Domină populaţia celulară tînără, blastică, fără să putem însă decide, nici chiar prin metode citochimice, dacă este limfoblastică sau mieloblastică. În majoritatea acestor celule, reacţia peroxidazelor şi PAS este negativă, deci sînt celule care nu au încă o orientare precisă. Dealtfel, în problema acutizării leucemiei granulocitare cronice se pune mereu în discuţie apartenenţa celulelor blastice la linia limfatică sau granulocitară. Încărcarea cu glicogen, în cazurile în care este prezentă, pare să ateste originea limfatică a acestor blaşti. În afara acestor celule blastice, se mai găsesc numeroase celule intermediare din seria granulocitară uşor identificabile, (mielociţi, metamielociţi), nesegmentate etc. (Pl. XXVII, XXVIII).

Un aspect citologic mai rar apare în faza finală, tumorală, a leucemiei granulocitare cronice, caracterizată clinic prin determinări tumorale multiple în părţile moi, în ganglioni, periost, ţesut osos etc. Celula malignă are aspectul morfologic al celulei sarcomatoase (Fig. 145).

Leucemia mielomonocitară trădează o mai mare afinitate pentru ţesutul limfatic, mai ales în formele în care monocitul derivă exclusiv din celulele matcă ale sistemului histiocitar. Metaplazia mieloidă în ganglion este redusă, în schimb avem o hiperplazie a elementelor reticulare şi histiocitare cu destul de mulţi histiomonociţi şi monociţi atipici, unii din ei cu caractere blastice (Fig. 146, Pl. XXIX—XXX).

În *leucemia plasmocitară*, forma difuză, generalizată a mielomului multiplu, măduva, periferia şi ganglionul (Fig. 147—149) sînt invadate de celule plasmatice de vîrste diferite, în general tinere, mono şi multinucleate. În afară de acestea, întîlnim populaţia celulară obişnuită a ganglionului: celule limfatice mai tinere, multe din ele cu citoplasma mai abundentă, albastră deschis şi, eventual, o hiperplazie de celule reticulare şi o metaplazie conjunctivă cu numeroşi fibroblaşti (Fig. 150).

Reticuloza histiomonocitară, cu sau fără revărsare de celule patologice în sînge, este forma care interesează de cele mai multe ori şi ganglionii limfatici.

Marea varietate a tablourilor clinice şi hematologice, descrise sub diferite denumiri şi avînd la bază celula reticulară histiocitară, a fost cuprinsă de Cazal în 1952 sub numele provizoriu de « reticuloză histiomonocitară ».

Caracteristică, din punct de vedere citologic, este accentuata hiperplazie histiomonocitară de la formele cele mai simple (histiociţi şi monociţi mai mult sau mai puţin alteraţi) (Fig. 151) pînă la aspectele cele mai monstruoase ale acestor celule, adevăraţi histiomonociţi sarcomatoşi (Fig. 152, Pl. XXXI). Ca şi în leucemii, puncţia ganglionară este mai puţin importantă pentru diagnostic şi are

valoare doar în formele fără revărsare leucemică în sînge. Examenul citologic însă interesează, pentru studiul morfologic al celulelor, oriunde le-am cerceta: în măduvă (Fig. 153), în sînge (Fig. 154, 155) sau în infiltratele cutanate (Fig. 156) și ganglioni (Fig. 152).

În *boala Waldenström*, examenul citologic al frotiurilor pune în evidență aspecte destul de variate: limfocite mici și rare plasmocite normale; plasmocite intermediare între plasmoblast și plasmocitul adult; forme de trecere între limfocite și plasmocite; variate celule reticulare. Domină, cînd unele, cînd altele din aceste celule sau — cel mai adesea — găsim o populație celulară mixtă în același preparat (Fig. 157). În absența datelor clinice și serologice însă, este foarte greu, dacă nu chiar imposibil, să identificăm o boală Waldenström numai prin examenul ganglionar — fie histologic, fie citologic.

valoare doar în formele fără revărsare leucemică în sînge. Examenul citologic însă interesează, pentru studiul morfologic al celulelor, oriunde le-am cerceta: în măduvă (Fig. 153), în sînge (Fig. 154, 155) sau în infiltratele cutanate (Fig. 156) şi ganglioni (Fig. 152).

În *boala Waldenström*, examenul citologic al frotiurilor pune în evidenţă aspecte destul de variate: limfocite mici şi rare plasmocite normale; plasmocite intermediare între plasmoblast şi plasmocitul adult; forme de trecere între limfocite şi plasmocite; variate celule reticulare. Domină, cînd unele, cînd altele din aceste celule sau — cel mai adesea — găsim o populaţie celulară mixtă în acelaşi preparat (Fig. 157). În absenţa datelor clinice şi serologice însă, este foarte greu, dacă nu chiar imposibil, să identificăm o boală Waldenström numai prin examenul ganglionar — fie histologic, fie citologic.

PROCESE TUMORALE

Prin gravitatea naturii lor, procesele tumorale interesînd ganglionii impun anatomopatologului o foarte mare responsabilitate subliniată, uneori, de dificultatea diagnosticului microscopic și de urmările dezastruoase pe care un astfel de diagnostic, mai ales fals pozitiv, le poate avea. Ackerman (1964) prezintă cazuri de pacienți cu interesări ganglionare benigne care au decedat în urma tratamentului impus de un fals diagnostic (radioterapie combinată uneori cu chimioterapie). Din această cauză acest autor preferă o expectativă de cîteva luni în scopul precizării tabloului histologic unui diagnostic de malignitate pripit.

Ganglionii limfatici pot fi interesați de procese tumorale primitive, plecate din țesutul limforeticular al organului, sau secundare, reprezentînd metastaze ale tumorilor maligne din diferite organe, în special organele din vecinătate. Recunoașterea prezenței metastazelor nu pune probleme, uneori însă este imposibil să se precizeze natura tumorii primitive. La fel de dificilă, dacă nu chiar imposibilă este diferențierea unei hiperplazii limforeticulare benigne foarte exprimate, de un proces nodular malign incipient. Aceasta se datorește, în primul rînd, proprietății țesutului limfoid de a reacționa la iritații prin hiperplazie mai degrabă decît prin exudație și mai ales faptului întrezărit de observațiile anatomoclinice și demonstrat experimental, că solicitările prelungite, patologice, ale organelor limfoide (infecții cronice, vaccinări repetate) pot duce la transformarea unor hiperplazii limfoide reactive în neoplazii leucemice sau tumorale. Astfel, Rubin Popa, în 1958, studiind substratul morfologic al septicemiilor apărute în urma unui tratament incorect și îndelungat cu antibiotice, plecînd de la existența unei exprimate hiperplazii limfohistiocitare întîlnite în organismul acestor bolnavi, a subliniat posibilitatea ca astfel de procese să genereze leucemii sau tumori ganglionare. În unele cazuri, într-adevăr, intensitatea hiperplaziei din ganglion, splină sau ficat ridică probleme de diagnostic diferențial microscopic. Mai multe cazuri în care s-a urmărit, în timp, prin biopsii ganglionare, transformarea unor limfadenite reactive în limfoame maligne, au fost prezentate și de Macavei și colab. (1957).

Pornind de la observarea unei incidențe mai crescute a limfoamelor maligne la pacienți cu boli autoimune, precum și a unei incidențe ridicate (20–50%) a acestor leziuni la animalele de experiență care au supraviețuit fie unei boli autoimune spontane, fie unei reacții de grefă contra organism sau unor infecții virale, Miller și Osoba vorbesc de posibilitatea « escaladării » reacțiilor imune prelungite în neoplazii ganglionare. Recent, Moraru și colab. (1975) au reușit să inducă, prin vaccinări repetate, formarea de tumori limfoide maligne, transplantabile în serie.

Aceste cîteva fapte clinice și experimentale ilustrînd posibilitatea transformării limfadenitelor reactive în limfoame maligne pledează pentru existența unor leziuni de trecere, neconstituite, necaracteristice, uneori probabil reversibile și subliniază încă odată necesitatea unei atitudini rezervate și prudente în stabilirea diagnosticului de malignitate.

TUMORI GANGLIONARE PRIMITIVE
(Limfoame maligne)

Particularitatea tumorilor ganglionare constă în faptul că ele sînt mai întotdeauna maligne, tumorile benigne fiind excepții a căror existență este discutabilă. Diagnosticul diferențial se face, după cum s-a arătat, între leziunea tumorală malignă și leziunea inflamatorie reactivă a cărei malignitate nu este inerentă.

Aparent, procesul tumoral pleacă dintr-un singur ganglion sau din cîțiva ganglioni învecinați, interesînd apoi, progresiv, și alte grupe ganglionare, uneori aproape toți ganglionii din organism, pe

PROCESE TUMORALE

Prin gravitatea naturii lor, procesele tumorale interesînd ganglionii impun anatomopatologului o foarte mare responsabilitate subliniată, uneori, de dificultatea diagnosticului microscopic şi de urmările dezastruoase pe care un astfel de diagnostic, mai ales fals pozitiv, le poate avea. Ackerman (1964) prezintă cazuri de pacienţi cu interesări ganglionare benigne care au decedat în urma tratamentului impus de un fals diagnostic (radioterapie combinată uneori cu chimioterapie). Din această cauză acest autor preferă o expectativă de cîteva luni în scopul precizării tabloului histologic unui diagnostic de malignitate pripit.

Ganglionii limfatici pot fi interesaţi de procese tumorale primitive, plecate din ţesutul limforeticular al organului, sau secundare, reprezentînd metastaze ale tumorilor maligne din diferite organe, în special organele din vecinătate. Recunoaşterea prezenţei metastazelor nu pune probleme, uneori însă este imposibil să se precizeze natura tumorii primitive. La fel de dificilă, dacă nu chiar imposibilă este diferenţierea unei hiperplazii limforeticulare benigne foarte exprimate, de un proces nodular malign incipient. Aceasta se datoreşte, în primul rînd, proprietăţii ţesutului limfoid de a reacţiona la iritaţii prin hiperplazie mai degrabă decît prin exudaţie şi mai ales faptului întrezărit de observaţiile anatomoclinice şi demonstrat experimental, că solicitările prelungite, patologice, ale organelor limfoide (infecţii cronice, vaccinări repetate) pot duce la transformarea unor hiperplazii limfoide reactive în neoplazii leucemice sau tumorale. Astfel, Rubin Popa, în 1958, studiind substratul morfologic al septicemiilor apărute în urma unui tratament incorect şi îndelungat cu antibiotice, plecînd de la existenţa unei exprimate hiperplazii limfohistiocitare întîlnite în organismul acestor bolnavi, a subliniat posibilitatea ca astfel de procese să genereze leucemii sau tumori ganglionare. În unele cazuri, într-adevăr, intensitatea hiperplaziei din ganglion, splină sau ficat ridică probleme de diagnostic diferenţial microscopic. Mai multe cazuri în care s-a urmărit, în timp, prin biopsii ganglionare, transformarea unor limfadenite reactive în limfoame maligne, au fost prezentate şi de Macavei şi colab. (1957).

Pornind de la observarea unei incidenţe mai crescute a limfoamelor maligne la pacienţi cu boli autoimune, precum şi a unei incidenţe ridicate (20—50%) a acestor leziuni la animalele de experienţă care au supravieţuit fie unei boli autoimune spontane, fie unei reacţii de grefă contra organism sau unor infecţii virale, Miller şi Osoba vorbesc de posibilitatea « escaladării » reacţiilor imune prelungite în neoplazii ganglionare. Recent, Moraru şi colab. (1975) au reuşit să inducă, prin vaccinări repetate, formarea de tumori limfoide maligne, transplantabile în serie.

Aceste cîteva fapte clinice şi experimentale ilustrînd posibilitatea transformării limfadenitelor reactive în limfoame maligne pledează pentru existenţa unor leziuni de trecere, neconstituite, necaracteristice, uneori probabil reversibile şi subliniază încă odată necesitatea unei atitudini rezervate şi prudente în stabilirea diagnosticului de malignitate.

TUMORI GANGLIONARE PRIMITIVE
(Limfoame maligne)

Particularitatea tumorilor ganglionare constă în faptul că ele sînt mai întotdeauna maligne, tumorile benigne fiind excepţii a căror existenţă este discutabilă. Diagnosticul diferenţial se face, după cum s-a arătat, între leziunea tumorală malignă şi leziunea inflamatorie reactivă a cărei malignitate nu este inerentă.

Aparent, procesul tumoral pleacă dintr-un singur ganglion sau din cîţiva ganglioni învecinaţi, interesînd apoi, progresiv, şi alte grupe ganglionare, uneori aproape toţi ganglionii din organism, pe

lîngă alte țesuturi limfoide (splină, timus, structuri limfatice digestive). Nu se poate încă afirma, cu siguranță, dacă se produce, de fapt, o diseminare metastatică a tumorii sau dacă tumoarea este multicentrică. În sfîrșit, unele forme se termină prin trecerea celulelor neoplazice în sînge complicîndu-se astfel cu un proces leucemic. Majoritatea anatomopatologilor cu experiență (Masson, Boyd, von Albertini, Evans, Willis, Ackerman, Titu Vasiliu, Mureșan) afirmă că un mare neajuns pentru cei ce se ocupă cu patologia ganglionară constă în numărul mare de clasificări și denumiri existente în legătură cu limfoamele maligne. Mulți cercetători propun propria lor clasificare și încearcă să formuleze denumiri originale. După Boyd, cei care s-au ocupat de această problemă pot fi împărțiți în « integraliști » care încearcă să reducă tumorile ganglionare la două categorii și « separatiști », care preferă să descrie cît mai multe varietăți de astfel de tumori.

Autorii menționați sînt însă de acord să reducă tumorile ganglionare la patru entități bine individualizate clinic și anatomopatologic, entități care desigur pot prezenta variante microscopice. Aceste patru categorii de limfoame maligne sînt:

Limfomul gigantofolicular Brill-Symmers
Limfosarcomul (limfoblastic sau limfocitar)
Reticulosarcomul
Limfogranulomatoza Hodgkin.

În ultimii ani, interpretarea modificărilor ganglionare prin prisma noilor cunoștințe asupra substratului structural al reacției imune, precum și posibilitățile tehnice moderne de diferențiere a celulelor din ganglioni au permis elaborarea unor clasificări mai amănunțite dar și mai complicate în care particularitățile histologice permit o mai precisă diferențiere prognostică și terapeutică.

Limfomul gigantofolicular Brill-Symmers (Limfomul nodular)

Acest limfom reprezintă leziunea tumorală ganglionară cu cea mai redusă malignitate, 50% din cazuri supraviețuind peste 5 ani, iar 15% peste 10 ani. De fapt, proliferarea neoplazică interesează numai parțial țesutul limfoid al organului și justifică denumirea de limfom nodular dată în ultimul timp.

Uneori este interesat un singur ganglion, de obicei cervical, alteori mai mulți ganglioni din aceeași regiune, bine separați între ei. Există și cazuri cînd mai multe grupe ganglionare și chiar splina sînt mărite în volum. Evoluția este lentă, întreruptă de lungi perioade staționare. De cele mai multe ori acest limfom nodular se transformă însă într-un limfom sau reticulosarcom. Din această cauză limfomul gigantofolicular se consideră, în ultimul timp, ca fiind varianta nodulară a celorlalte limfoame maligne.

La secționarea ganglionului hipertrofiat se pot observa, cu ochiul liber, mici suprafețe (rotunde sau ovalare) de culoare cenușie albicioasă, reprezentînd foliculii hipertrofiați. Acest aspect apare foarte caracteristic cînd secțiunile colorate sînt examinate cu lupa sau cu un obiectiv slab: în corticală sau pe întreaga suprafață a secțiunii se întîlnesc formațiuni rotunde sau ovalare, uneori cu tendință la confluență (Fig. 158, 159).

Examenul microscopic curent precizează acest aspect: structura obișnuită a ganglionului este modificată de prezența unor foliculi mari ce se întîlnesc în special în corticală dar au tendința să cuprindă și medulara și care dislocă și îngrămădesc la periferia lor restul limfocitelor. Există o tendință de confluență și la realizarea unor forme policiclice. Impregnația cu reticulină evidențiază foarte bine acest fenomen: rețeaua de reticulină, săracă sau absentă la nivelul acestor falși foliculi, apare îngrămădită la periferia lor formînd o rețea densă în ochiurile căreia limfocitele apar strîmtorate (Fig. 160).

Foliculii sînt formați, cel puțin în formele mai recente, din celule diferite care amintesc celulele centrului germinal. Astfel, se întîlnesc celule mari, cu nuclei mari, veziculoși, uneori reniformi, cu rețea cromatică fină, cu aspect de celule reticulare. Colorabilitatea redusă a citoplasmei acestor celule explică denumirea de « celule umbre ». Există de asemenea celule rotunde, cu nucleu mai dens, dar nucleolat, cu citoplasmă bazofilă, cu aspect de limfoblaști, precum și alte forme mai mature, cu nucleul grunjos și lipsit de nucleoli, care amintesc limfocitele adulte. Mai rar se observă polinucleare, uneori eozinofile, plasmocite, celule reticulare mari și chiar celule gigante. La nivelul acestor foliculi, mitozele sînt rare iar macrofagele cu activitate fagocitară de obicei lipsesc.

Progresul leziunii se pare că se traduce prin hiperplazia diferențială a tipului celular care va forma tumoarea difuză ce succede stadiului nodular: celule reticulare (reticulosarcomul), limfoblaști sau limfocite (limfosarcomul), polimorfism celular (boala Hodgkin). Acest fenomen coincide cu mărirea în volum a foliculilor care iau forme neregulate și încep să se estompeze prin dispariția bordurii limfocitare. Coalescența și fuziunea progresivă a foliculilor duc la transformarea leziunii nodulare într-o leziune difuză care reproduce caracterul microscopic al celorlalte neoplazii ganglionare. În acest sens se pare că este justificată părerea celor care susțin că, de la început, limfomul Brill-Symmers reprezintă forma nodulară, de obicei lent evolutivă, a acestor tumori.

Dacă, în stadii avansate, diagnosticul nu este dificil, nu acelaşi lucru se poate spune despre stadiile precoce ale bolii, cînd creşterea moderată în dimensiuni şi număr a foliculilor, compresiunea limfocitelor la periferia foliculilor, precum şi strîmtarea sinusurilor şi, în sfîrşit, fenomenele de fuziune a foliculilor nu permit întotdeauna diferenţierea de o limfadenită reactivă.

Rappaport şi colab. (1956) consideră următoarele modificări ca pledînd pentru un limfom Brill-Symmers: tendinţa de ştergere a arhitecturii normale, distribuţia foliculilor şi la nivelul medularei, variaţii mici sau moderate a dimensiunilor foliculare, tendinţa de ştergere a acestor foliculi, infiltraţia limfoidă a capsulei şi grăsimii pericapsulare (uneori cu formare de foliculi) şi condensarea reţelei de reticulină la periferia falşilor foliculi. La aceste modificări arhitecturale se adaugă următoarele modificări citologice: prezenţa unor neregularităţi nucleare şi a pleomorfismului celular, lipsa figurilor de fagocitoză, raritatea mitozelor şi, eventual, prezenţa unor mitoze atipice şi similaritatea celulelor din foliculi şi din spaţiile interfoliculare. În schimb, hipertrofia foliculară reactivă se traduce prin conservarea structurii foliculare cu menţinerea acesteia în corticală. Există variaţii mari de dimensiuni şi formă, dar totdeauna foliculii sînt evidenţi. Reţeaua de reticulină este puţin deranjată şi nu există infiltraţia capsulei. De asemenea nu se întîlnesc atipii celulare, există aspecte constante de fagocitoză, un număr apreciabil de mitoze în centri germinali (niciodată atipice) pe lîngă infiltraţia cu celule inflamatorii a spaţiilor interfoliculare.

Cu toate acestea diagnosticul limfomului Brill-Symmers rămîne un diagnostic dificil şi probabil se stabileşte adesea — după cum subliniază Ackerman — în cazuri de afecţiuni benigne. Dintre circumstanţele care pot simula, clinic şi anatomopatologic, această boală, acest autor menţionează muşcăturile de insecte, vaccinările şi boala zgîrieturii de pisică care, toate, pot fi depistate printr-o anamneză atentă şi chiar prin prezenţa leziunii primare (zgîrietura). Cînd există bănuiala acestei situaţii, instituirea tratamentului trebuie amînată cu cel puţin două luni.

Modificări simulînd un limfom malign au fost găsite şi la pacienţii trataţi cu medicamente anticonvulsionante (Ackerman) şi, mai rar, la persoane suferind de alergie alimentară (Crăciun).

Personal am fost tentaţi să diagnosticăm un limfom Brill-Symmers la un pacient cu toxoplasmoză şi la unul cu sifilis. Din fericire, probele biologice şi citologice au lămurit diagnosticul în ambele cazuri, înainte de instituirea unui tratament necorespunzător. Numărul mare de mitoze şi fenomene de fagocitoză, hipertrofia endoteliului capilar, prezenţa de eozinofile, exclud diagnosticul de Brill-Symmers în primul caz, iar constanţa plasmocitelor şi a leziunilor vasculare, în al doilea caz.

În cazurile în care astfel de considerente ne opresc să diagnosticăm un limfom Brill-Symmers vom descrie doar aspectul microscopic şi vom arăta, în concluzie, că nu există modificări constituite în sensul unei boli de sistem. Intensitatea hiperplaziei limfohistiocitare obligă la recomandarea supravegherii evoluţiei pacientului. Această conduită este dictată de concluziile lui Kreyberg şi Iversen, care susţin că nu există nici o dovadă că o întîrziere de cîteva luni în instituirea tratamentului ar modifica substanţial evoluţia ulterioară a bolii şi supravieţuirea pacientului.

Examenul histologic nu poate deci tranşa întotdeauna între benignitatea şi malignitatea limfomului gigantofolicular, limitîndu-se la diagnosticul de sindrom. Nici citologia nu poate avea aceste pretenţii deşi ea are avantajul de a permite, uneori, să se afirme natura inflamatorie a unui proces care — histologic — nu putuse să fie precizată. Aceasta s-a întîmplat în cazurile mai sus amintite de lues şi toxoplasmoză în care tabloul citologic a fost net acela al adenitei inflamatorii hiperplazice cu numeroase celule hiperbazofile (Fig. 88), plasmocite, micronoduli celulari (Pl. XX), celule gigante (Fig. 89, 90) etc. Clinica şi serologia au confirmat diagnosticul.

În cazurile incipiente de boală Brill-Symmers în care adenopatia a fost surprinsă şi examinată precoce şi unde evoluţia ulterioară a confirmat natura malignă a procesului, examenul citologic prezintă unele particularităţi: populaţia celulară limfatică este inomogenă; domină limfocitele de tipuri şi vîrste variate, mici, mari, adulte, tinere, limfoblaşti între care se găsesc amestecate numeroase celule mari, rotunde, de diferite dimensiuni, cu o bazofilie relativ redusă a citoplasmei (Fig. 161—164). Acesta este un aspect citologic care poate fi întîlnit în orice hiperplazie limfatică inflamatorie, dar şi în alte limfadenopatii chiar în lipsa elementelor inflamatorii. Această lipsă trebuie să ne dea de gîndit şi ne permite să suspectăm un limfom malign. Dacă, histologic, diagnosticul este de limfoblastom gigantofolicular e mai mult ca sigur că natura procesului este malignă. Celulele mari, rotunde, amestecate cu limfocite provin din centri germinali. Acest pleomorfism celular a fost întîlnit la bolnavii ai căror ganglioni au fost examinaţi la începutul bolii. După o evoluţie de mai mulţi ani, în faza finală, odată cu extinderea bolii la alte grupe ganglionare, aspectul citologic se schimbă, monotonia celulară, caracteristică limfo sau reticulosarcomului, luînd locul polimorfismului iniţial. În această fază, la o bolnavă tratată cu iradiere şi citostatice, aspectul citologic final, după zece ani, a fost de reticulosarcom (limfom malign histiocitar), prezentînd şi o accentuată vascularizaţie şi hiperplazie de fibre conjunctive în ganglion

(Fig. 165): în unele zone ale frotiului metaplazia conjunctivă formează o rețea ce îngrădește celulele între ochiurile ei (Fig. 166).

Limfosarcomul (Limfomul limfocitar)

Ca și limfomul Brill-Symmers, limfosarcomul apare într-un singur grup ganglionar interesînd apoi, succesiv, alte grupe, uneori și splina și structurile limfatice digestive. Și în acest caz localizările, cervicală apoi mediastinală, sînt predilecte.

Ganglionii sînt măriți, duri, de multe ori aderenți între ei prin infiltrarea și ruperea capsulei. Microscopic, se constată, pe întreaga suprafață de secțiune sau pe cea mai mare parte a ei, o hiperplazie monomorfă de celule care reproduce diferitele stadii de diferențiere a limfocitului și duce la ștergerea completă a structurii ganglionului. În funcție de aspectul predominant, se vorbește de limfosarcoame limfoblastice și limfocitare.

Limfosarcoamele limfoblastice sînt cele mai frecvente și, în general, nu ridică probleme de diagnostic întrucît uniformitatea proliferării celulare este realizată de celule mari, tinere, cu nucleu rotund sau oval, conținînd nuclei proeminenți și cromatină granulară, de multe ori condensată în jurul acestor nucleoli. Citoplasma bazofilă mai abundentă decît a limfocitelor, completează asemănarea acestor celule cu limfoblastele. Există un număr apreciabil de mitoze adesea atipice. Unele celule sînt mai mari; prin nucleul reniform, veziculos, cu cromatină fină, ca și prin conținutul neregulat, cu prelungiri ale citoplasmei, aceste celule amintesc mai degrabă celulele reticulare; așa după cum condensarea nucleului, dispariția nucleolilor, reducerea citoplasmei la o aureolă subțire în jurul nucleului amintesc prolimfocitele și limfocitele. Aspectul poate să varieze de la un cîmp microscopic la altul dar, în general, predomină elementele limfoblastice și aspectul proliferării celulare este destul de monoton (Fig. 167, 168).

Rețeaua de fibre reticulare este complet dislocată, deranjată, nu mai păstrează nimic din țesătura normală; fibrele reticulare sînt sărăcăcios reprezentate printre grămezile de celule neoplazice. În general, se constată infiltrarea și depășirea capsulei de către celulele limfoide (Fig. 169).

În concluzie, monomorfismul hiperplaziei limfoblastice și atipiile ei nu ridică probleme în stabilirea diagnosticului.

Limfosarcomul limfocitar ridică însă probleme anatomopatologului deoarece, aici, structura normală a ganglionului este înlocuită cu o hiperplazie tot monomorfă de celule asemănătoare limfocitelor adulte așa cum întîlnim, rareori, și în unele limfadenite reactive.

Constanța anumitor caractere citologice cum ar fi prezența nucleilor dințați, uneori cu nucleoli, dar în special tendința de invazie și depășire a capsulei de către celulele limfatice permit diagnosticul, desigur în contextul simptomatologiei clinice și a dimensiunilor și consistenței ganglionilor. Se întîlnesc forme tinere, limfoblastice, celule cu caracter reticular sau chiar celule gigante, dar ceea ce impune — ca și în forma limfoblastică — este monotonia proliferării celulare (Fig. 170, 171). Rețeaua de fibre reticulare prezintă aceeași deranjare care nu mai permite recunoașterea structurii normale. Este mai bogată decît în forma limfoblastică (Fig. 172).

S-a insistat asupra faptului că multe din limfosarcoamele limfocitare ar fi forme aleucemice de leucemii limfatice cronice. În legătură cu această ultimă boală am arătat criteriile care, pînă la un anumit punct, permit, eventual, diferențierea celor două afecțiuni, uneori imposibil de deosebit, atît clinic cît și histologic.

Reticulosarcomul (Limfomul histiocitar)

Proliferarea tumorală constă, de data aceasta, după cum spune și numele, din celule cu aspect de celule reticulare, de dimensiuni mari, cu nuclei mari, ovali sau reniformi, clari, veziculoși, conținînd o rețea cromatiniană fină. Fiecare nucleu conține nucleoli bine evidențiați, mitozele sînt numeroase și de multe ori atipice. Limitele citoplasmei, relativ abundentă, bazofilă, omogenă, sînt puțin evidente conferind celulelor un caracter sincițial; se pare că de fapt, aceasta este, de multe ori, realitatea, sinciții mari fiind separate de despicături vasculare sau de mici grămezi de celule limfoide persistente. Dimensiunile mari ale celulelor, caracterul cromatinei nucleare și forma nucleilor, polimorfismul relativ al celulelor permiteau, în concepția clasică, diferențierea reticulosarcomului de limfosarcomul limfoblastic format din celule mai mici, constant rotunde, cu nucleul mai condensat. Cercetări ulterioare utilizînd metoda culturilor de țesuturi și citoenzimologia au arătat însă că multe tumori considerate, morfologic, ca reticulosarcoame sînt, de fapt, limfosarcoame mai puțin diferențiate (Fig. 173, 174).

Rețeaua reticulinică apare în reticulosarcom mai sărac reprezentată decît în cazul limfosarcoamelor lipsind pe suprafețe largi acolo unde tumoarea îmbracă un caracter sincițial (Fig. 175).

În unele forme există diferențe apreciabile între dimensiunea celulelor, prezența adevăratelor celule

gigante, polipoide, cu nuclei monstruoşi justificînd calificativul de polimorf atribuit acestor reticulosarcoame. Mitozele atipice sînt foarte frecvente în aceste cazuri şi se pot întîlni şi zone de necroză (Fig. 176, 177). Aceste forme sînt uneori greu de diferenţiat de sarcomul hodgkinian ceea ce, dealtfel, nici nu are mare importanţă practică. Dificultatea apare mai ales cînd polimorfismul este însoţit de o hiperplazie de fibre reticulare şi colagene care separă grupele de celule tumorale între ele, constituind varianta fibroasă a reticulosarcoamelor. Această variantă ridică problema diagnosticului diferenţial şi cu carcinomul nediferenţiat.

Cînd celulele constituente sînt în majoritate distincte, avînd un nucleu clar, cu cromatină fină şi nucleoli, înconjurat de o citoplasmă bazofilă destul de densă şi bine delimitată, de formă ovală sau alungită (amintind histiocitele) se vorbeşte de sarcom histiocitar sau reticulosarcom histiocitar (Masson). În aceste cazuri se constată o reţea reticulinică bine desenată înconjurînd grupele de celule sau chiar fiecare celulă, structura conturată în mod normal de această reţea este complet dispărută (Fig. 178, 179). Unele varietăţi de astfel de reticulosarcoame pot fi mai polimorfe, constituind — după Masson — forme de trecere spre varianta sinciţială.

Există şi cazuri în care celulele reticulare apar mai alungite, fuziforme, aranjîndu-se în alveole înconjurate de fibre reticulare aşa încît tumora face impresia că provine din endoteliul sinusal sau retoteliu. S-a dat denumirea de retotelsarcom unor astfel de varietăţi de reticulosarcoame care, după unii autori, ar avea un prognostic ceva mai favorabil decît restul reticulosarcoamelor (Fig. 180—181).

În sfîrşit, prezenţa constantă, alături de celule mari cu caracter reticular, a unor celule mai mici, cu nucleu mai condensat, amintind mai degrabă limfoblaştii face ca de multe ori combinaţiile în proporţii diferite ale celor două categorii de celule să-i determine pe practicieni să formuleze diagnosticul de limfo-reticulosarcom sau reticulosarcom cu diferenţiere limfoidă (Fig. 182).

Puncţia *sarcoamelor ganglionare* permite un examen citologic mult mai detaliat şi o identificare mai precisă a diferitelor tipuri celulare comparativ cu examenul histologic. În acest fel clasificarea limfoamelor maligne nehodgkiniene se poate face cu mai multă acurateţe în spiritul vederilor actuale (vezi cap. Clasificări noi) dacă pe lîngă coloraţia May-Grünwald-Giemsa, recurgem şi la metode enzimocitochimice. În descrierea sarcoamelor ganglionare ne vom orienta însă după vechea clasificare menţionînd tipul celular predominant: *limfosarcoame* de tip celular adult — *limfocitic* sau tînăr — *limfoblastic* şi *hemocitoblastic; reticulosarcoame* în care celula dominantă este cea reticulară sau o varietate a ei *histiocito* (histioblasto) *sarcomul*. Există formele cu *celularitate mixtă* — limfocitară şi reticulară, dominînd cînd o celulă, cînd alta — *reticulolimfosarcomul* sau *limforeticulosarcomul* cu o importanţă mai mult teoretică (clone diferite sau origine unică) decît practică.

Din punct de vedere clinic nu există deosebiri între aceste diferite tipuri citologice de limfoame maligne, cel mult o malignitate mărită a reticulosarcoamelor faţă de limfosarcom care, atît ca evoluţie, cît şi ca sensibilitate la tratament pare mai docil. Nu s-a constatat însă agresivitatea mai mare a formelor limfoblastice decît a celor limfocitare. Se poate însă afirma cu certitudine că extinderea procesului la măduva hematopoetică implică un prognostic mult mai rezervat şi o altă atitudine terapeutică. De aici obligaţia de a explora întotdeauna şi măduva osoasă. Dacă, de la începutul bolii sau în cursul evoluţiei, celulele patologice apar şi în sînge, realizînd tabloul aşa-zisei *leucosarcomatoze* (sau reticulosarcomatoze) gravitatea bolii este, bineînţeles, mai mare.

Limfosarcomul limfocitar se caracterizează printr-o hiperplazie limfocitară cu limfocite mari, mijlocii sau mici. Morfologic, diferă sau nu de limfocitele normale sau de cele din leucemiile limfatice (Fig. 183, 184). Diferenţa constă într-o structură mai omogenă a nucleului care apare mai uniform, fără să se poată distinge grunjii de cromatină şi zonele mai clare dintre ei. Nucleii sînt rotunzi sau prezintă inciziuni ori alte deformaţii. Mulţi nuclei conţin nucleoli mici, de culoare albastru închis. Citoplasma este slab bazofilă sau albastră cenuşie, în general redusă, nu îmbracă în întregime nucleul şi conţine adeseori vacuole. Printre aceste limfocite, de mărimi diferite dar cu o structură sensibil egală, se întîlnesc şi rare celule reticulare. Varietatea citologică a limfosarcoamelor limfocitare este dată, în general, de structura şi mărimea celulelor: mai omogene sau mai reticulare, mai mari sau mai mici, mai mult sau mai puţin vacuolizate. Densitatea celulelor pe frotiu este uneori foarte mare, ele apar înghesuite una lîngă alta ca un mozaic, despărţite de o masă amorfă bazofilă (Fig. 185). Figurile 183—185 reproduc aspecte diferite ale limfosarcoamelor limfocitice. Diferenţierea de leucemiile limfatice cronice numai pe baza aspectului adenogramei este destul de dificilă. Nici coloraţia PAS nu oferă criterii sigure. Caracterele morfologice ale celulelor şi aspectul realizat de ansamblul populaţiei celulare sînt destul de caracteristice dar numai pentru un ochi experimentat. În caz de dubiu, tabloul clinic şi restul examinărilor hematologice şi histologice vor fi decisive.

Limfosarcomul limfoblastic este greu de diferenţiat de leucemia limfoblastică. În leucemie, populaţia

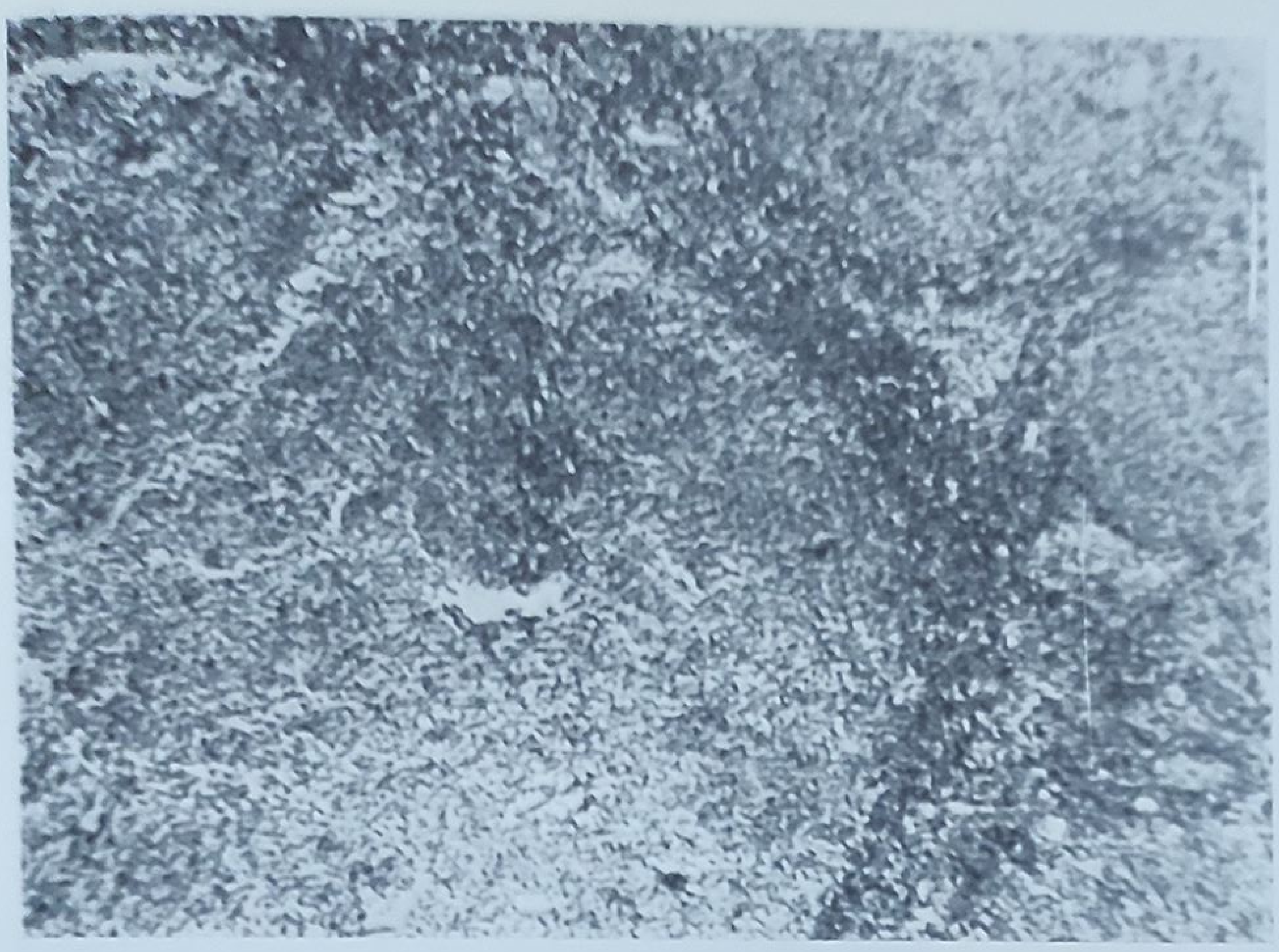


FIG. 158 Limfom gigantofolicular Brill-Symmers (limfom nodular). Foliculi giganţi cu tendinţă de confluenţă şi dispariţie a coroanei limfocitare. H-E, 8×10

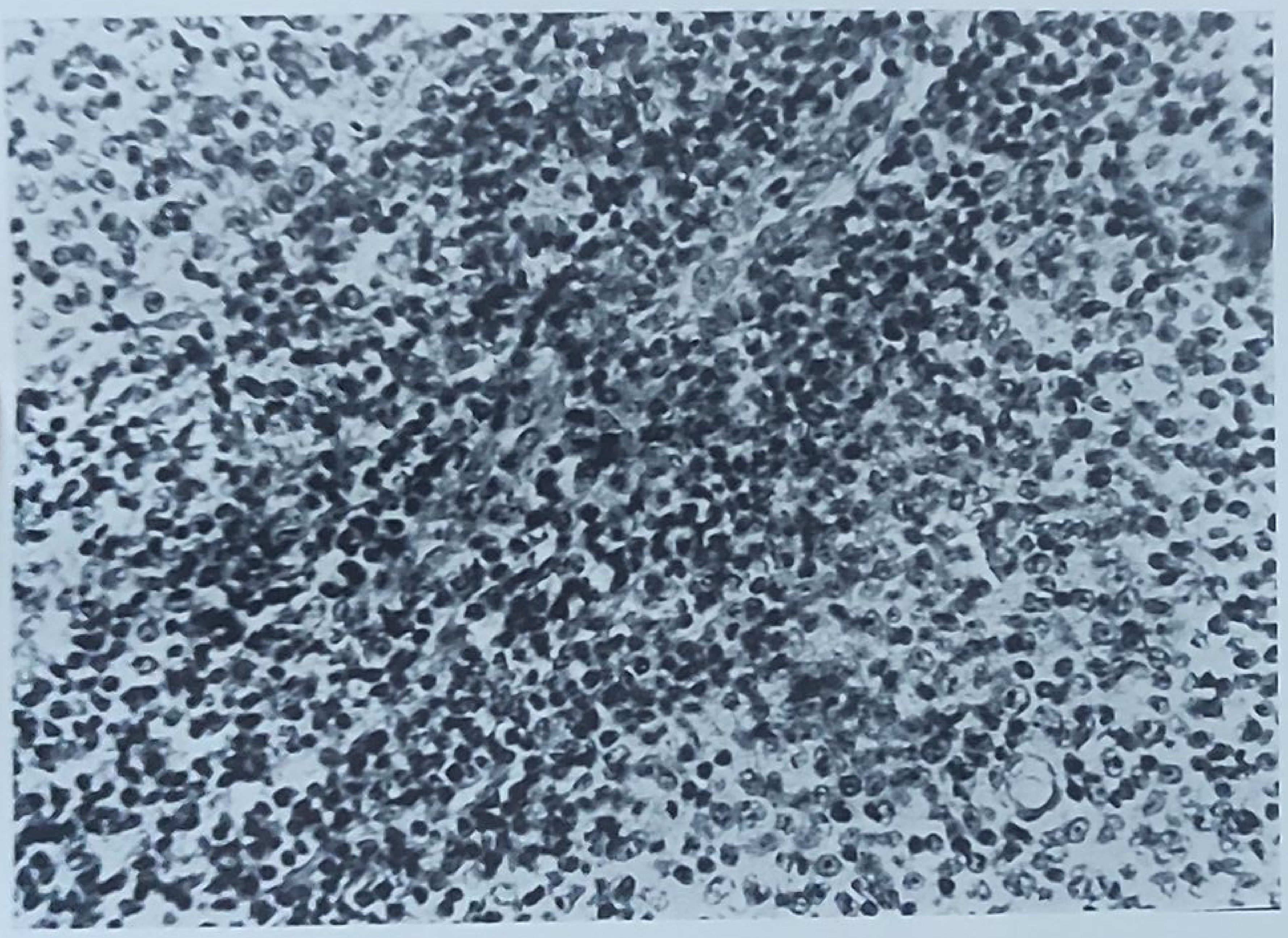


FIG. 159 Limfom Brill-Symmers. Zonă de contiguitate între 2 foliculi, pe cale de ştergere în urma hiperplaziei limfoblastice a centrilor germinali. H-E, 20×10

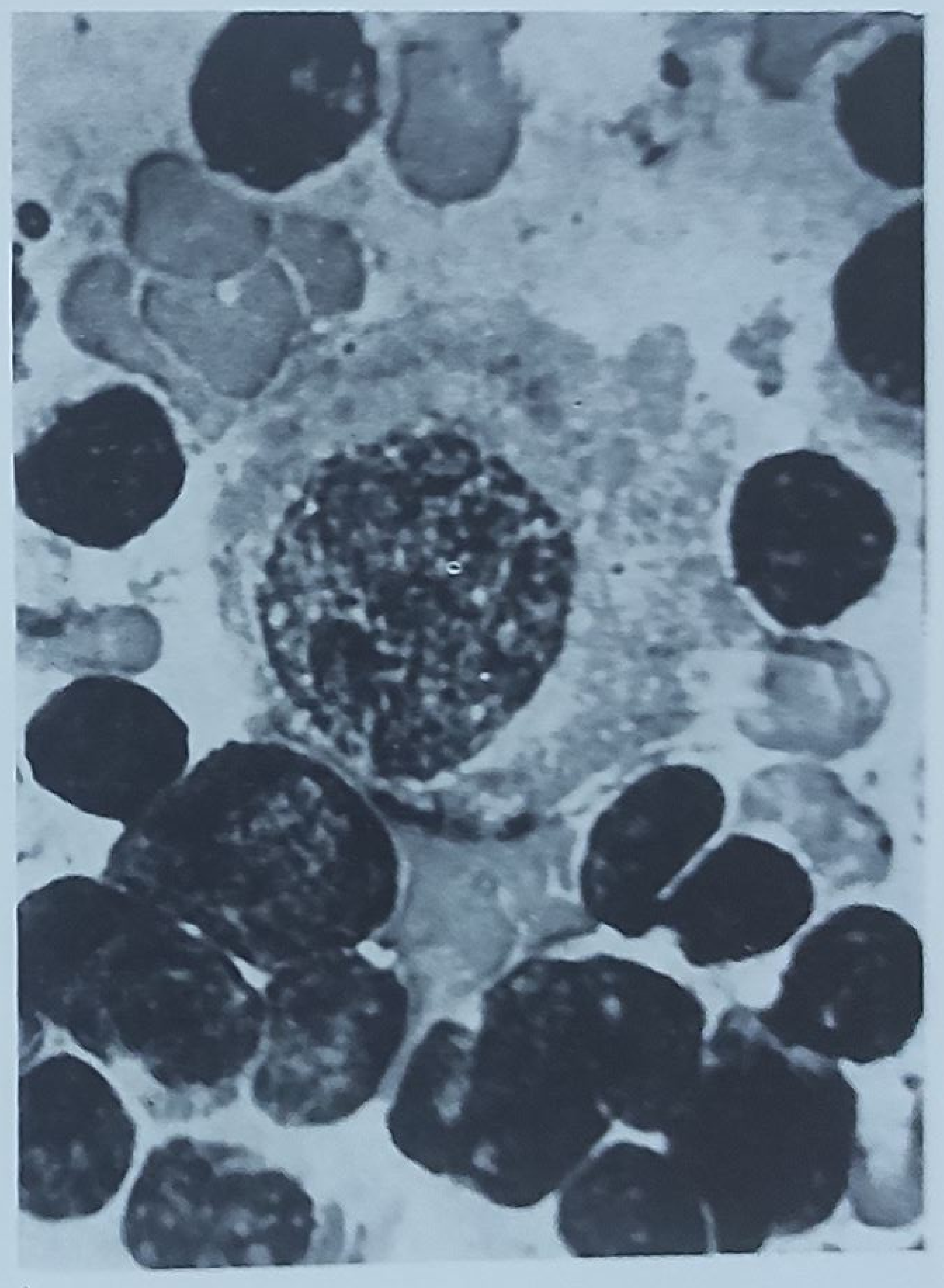


FIG. 161 Brill-Symmers. Limfocite diferite, celulă mare bazofilă (germinoblast).

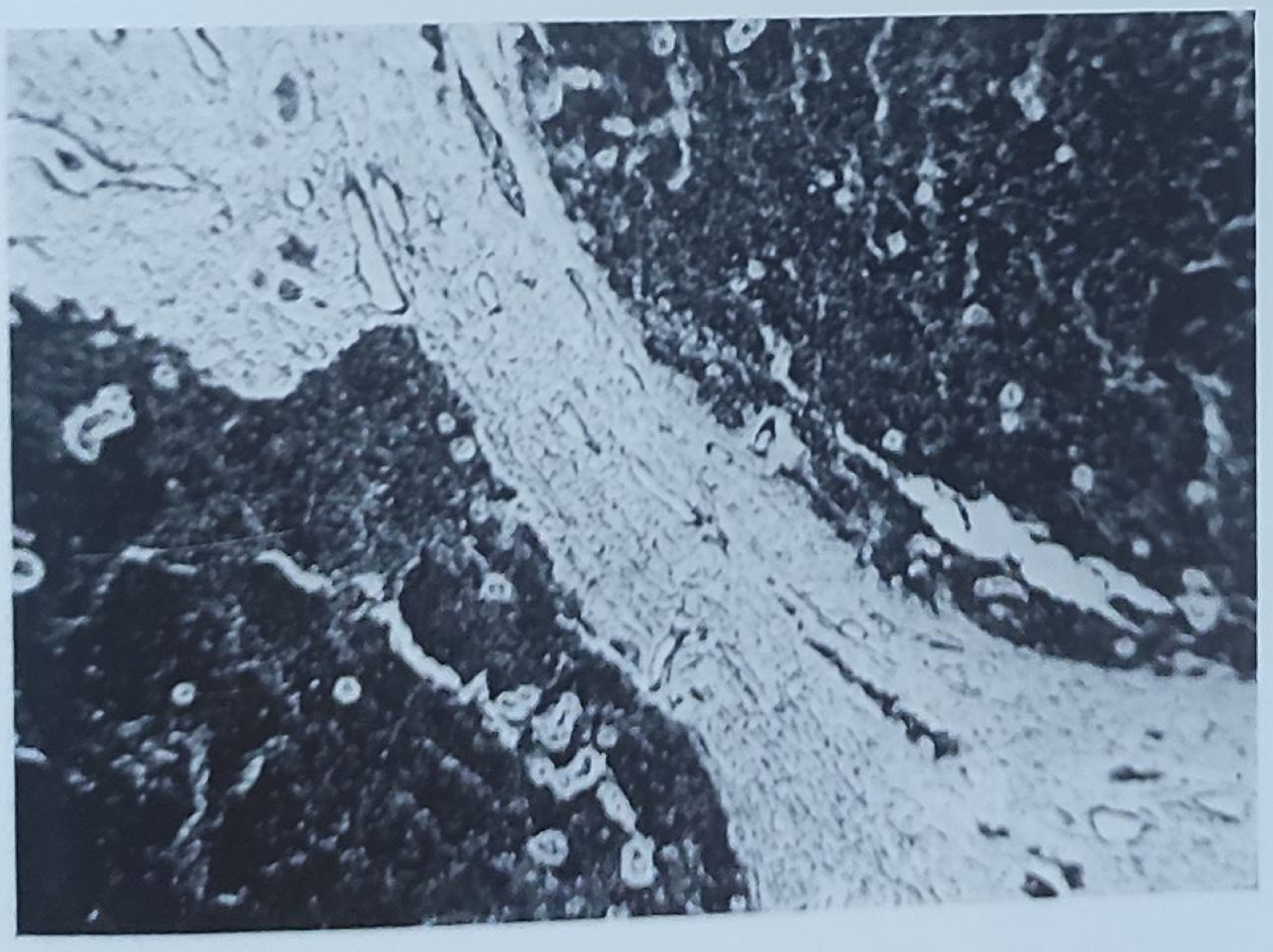
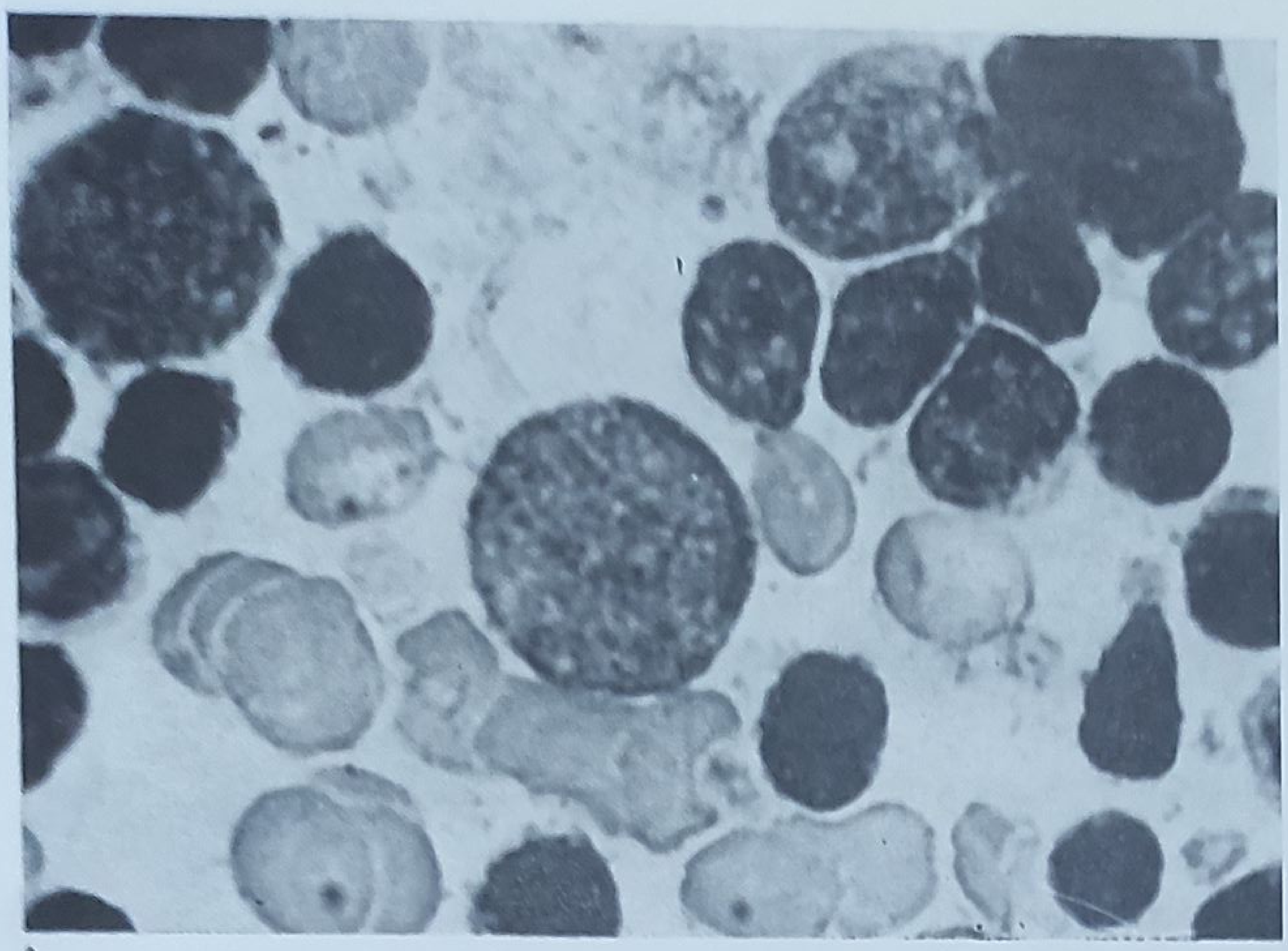


FIG. 160 Comprimarea reţelei de reticulină şi a sinusurilor în spaţiul dintre foliculii hipertrofiaţi. Impregnarea argentică Gomori. 8×10



▲
FIG. 162 Brill-Symmers. Celulă bazofilă mare cu citoplasmă redusă.

FIG. 163 Idem. Diferite tipuri de celule bazofile (germinoblaşti).
▼

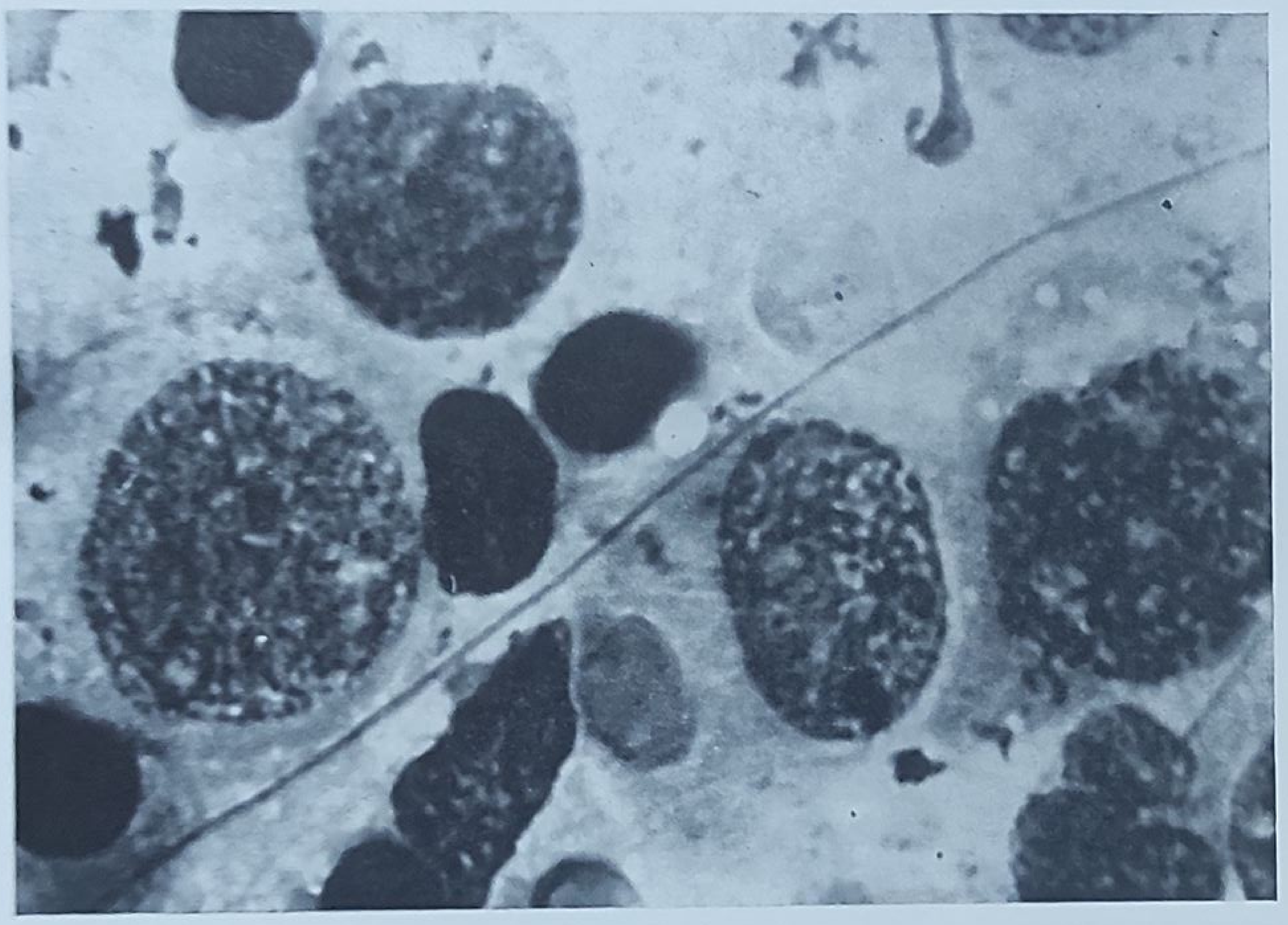
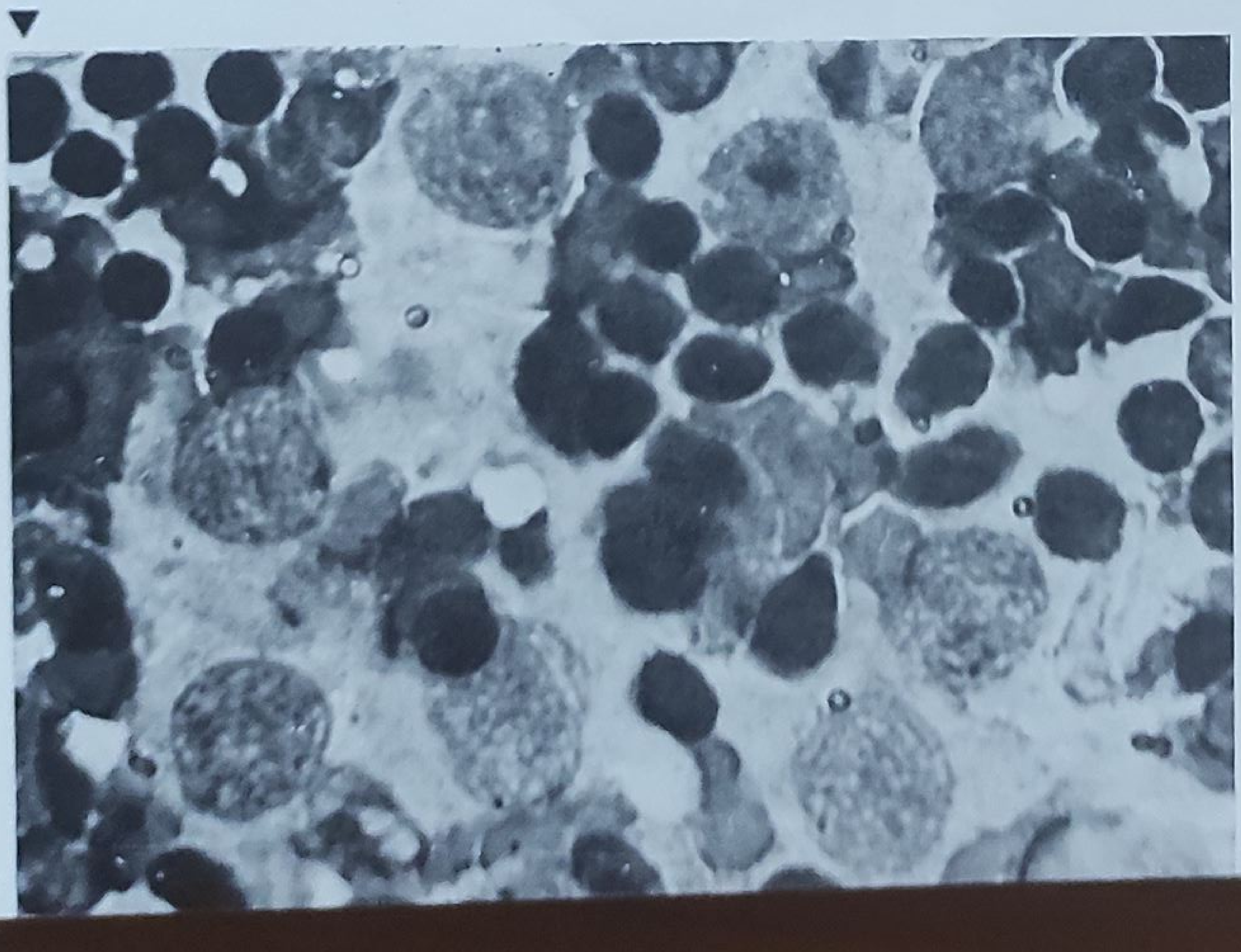
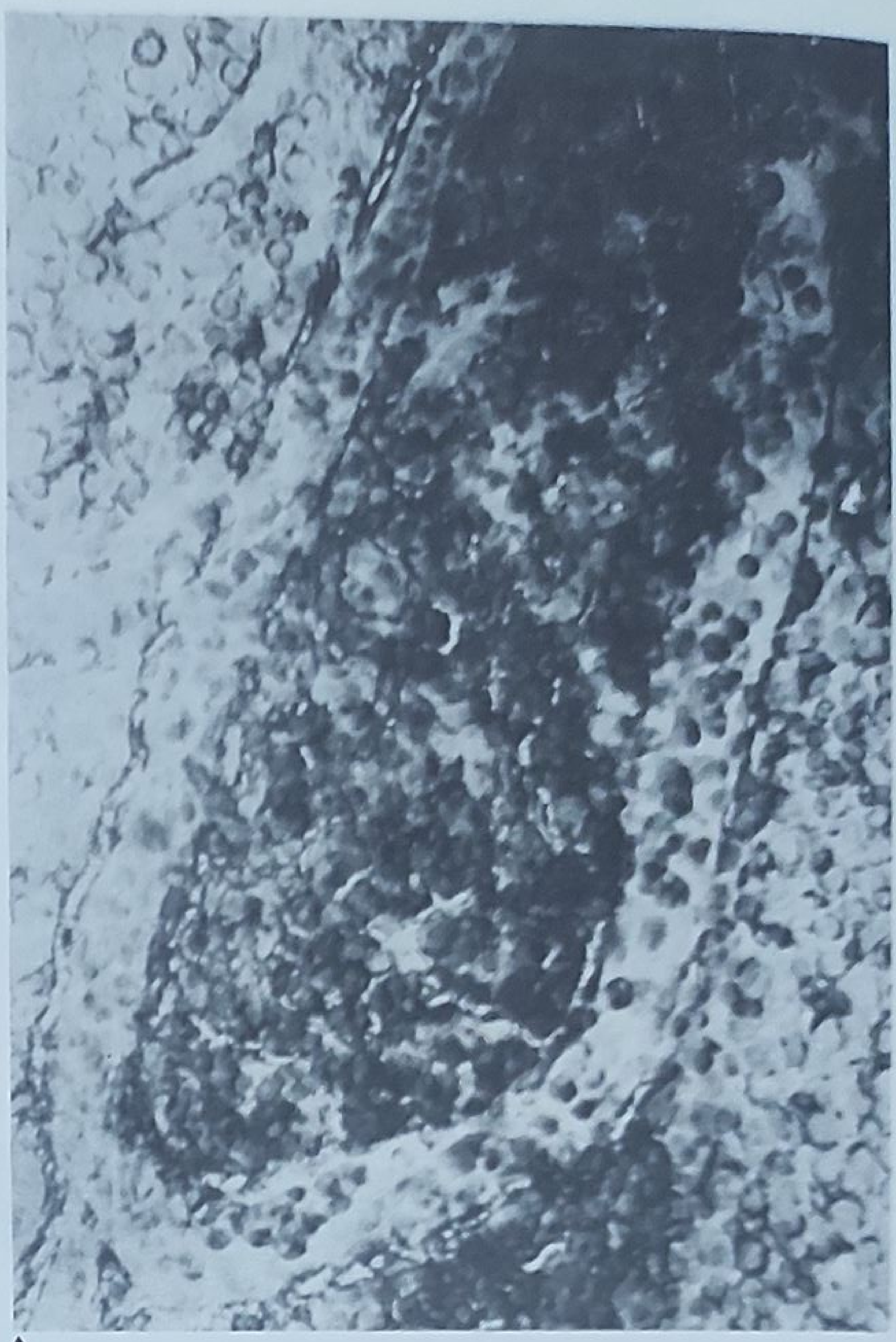


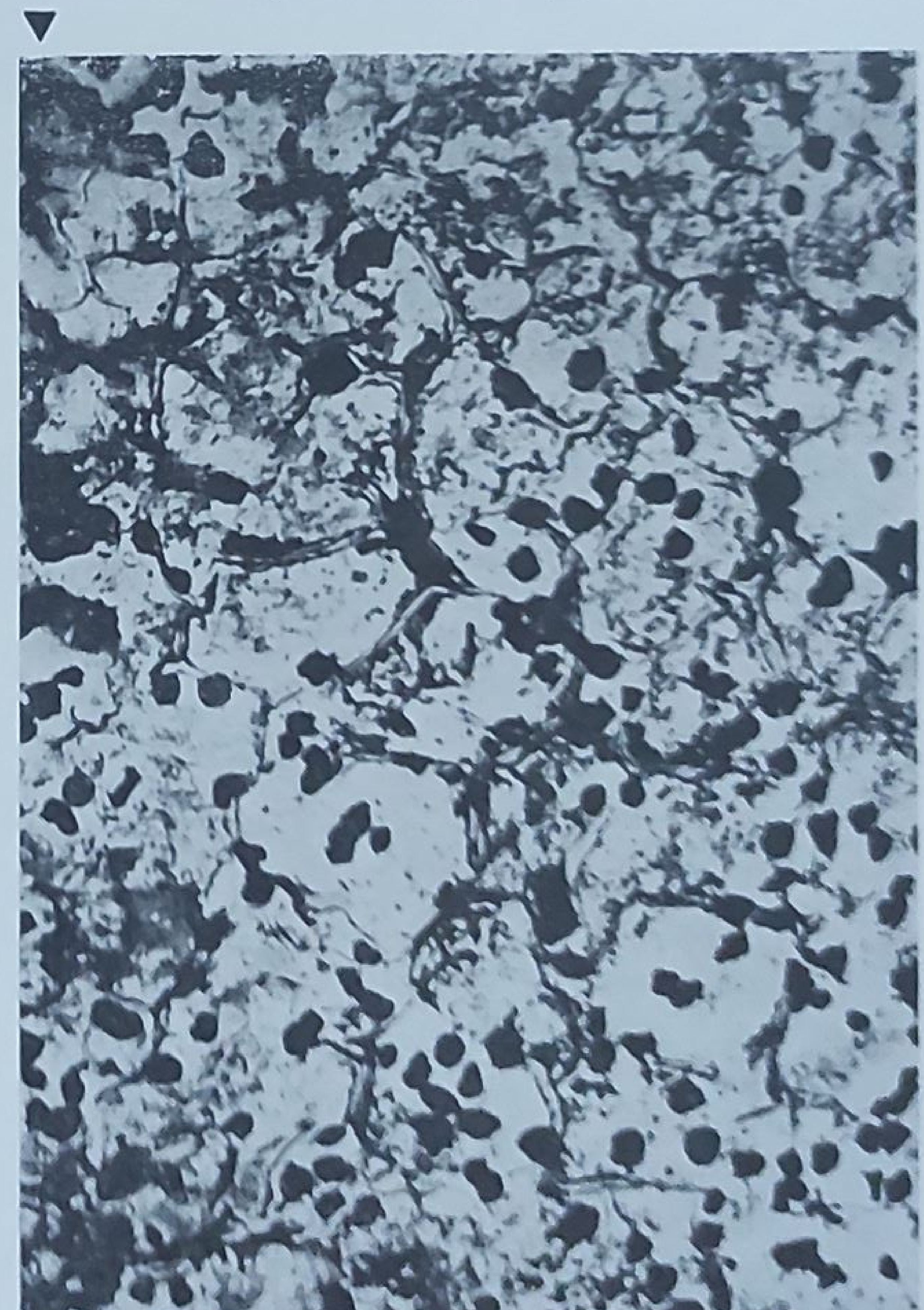
FIG. 164 Idem. Celule reticulare cu citoplasma acidofilă, numeroase limfocite.
▼

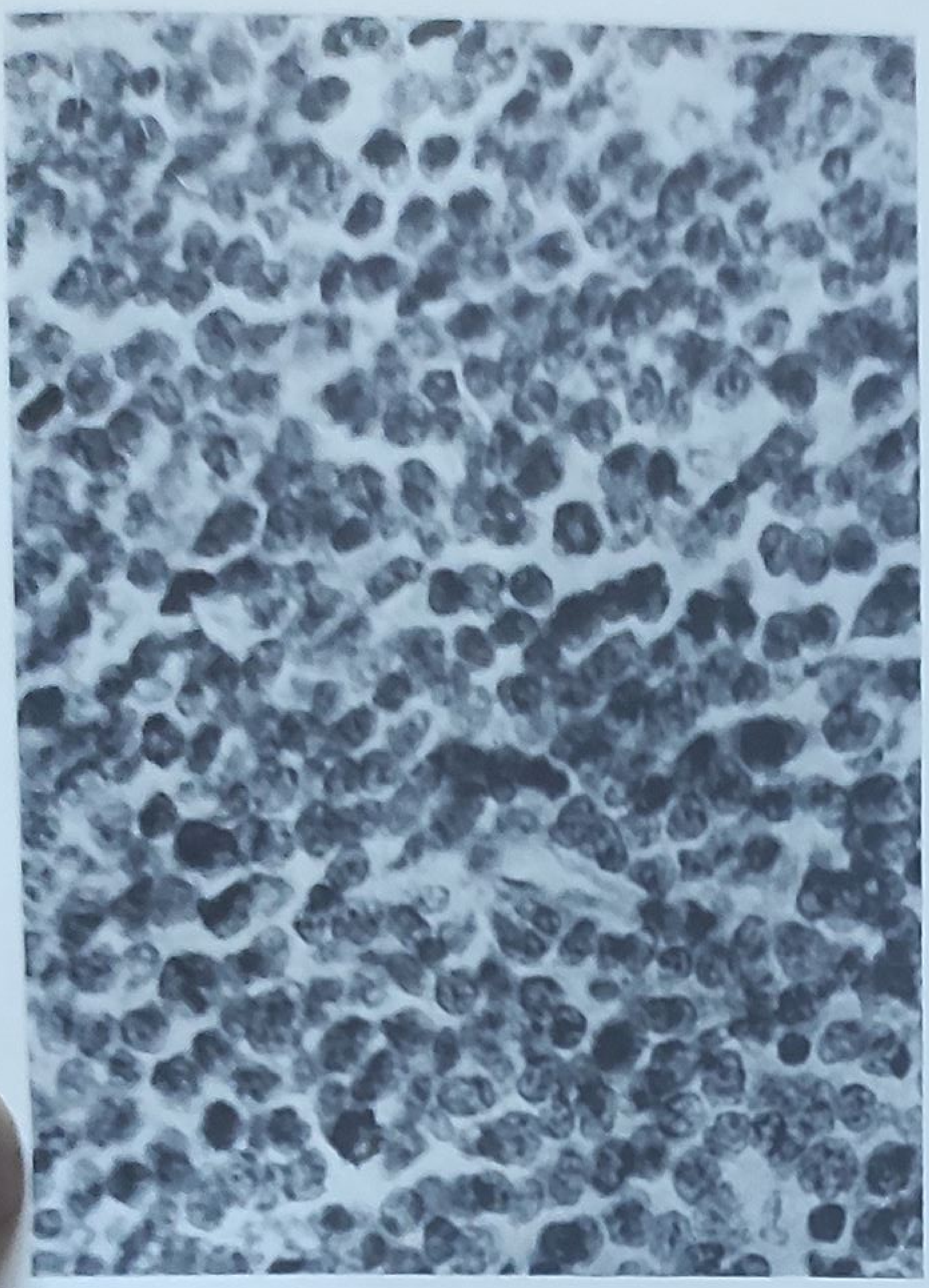




▲
FIG. 165 Idem. Vas capilar plin cu elemente figurate (frotiu din puncţie).

FIG. 166 Idem. Reţea conjunctivă currinzînd în ochiurile ei celule (frotiu din puncţie).
▼

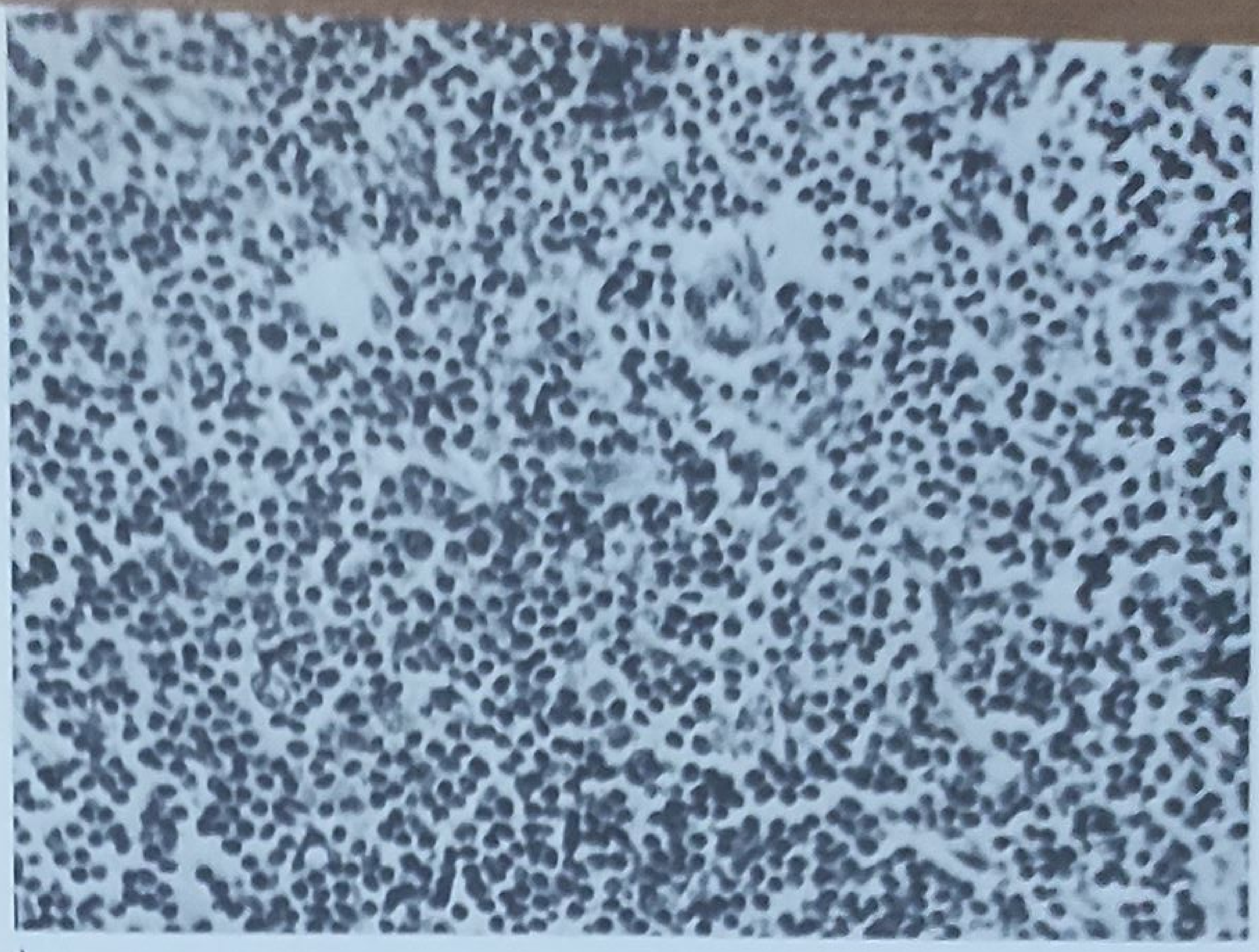




▲
FIG. 167 Limfosarcom limfoblastic (limfom limfocitar puţin diferenţiat difuz). H-E, 40×10

FIG. 168 Idem. Dispariţia dispoziţiei normale a reţelei de reticulină care prezintă un caracter mai lax. Impregnaţie argentică Gomori. 20×10
▼





▲
FIG. 169 Limfosarcom limfocitar (limfom limfocitar bine diferenţiat difuz). Hiperplazie monotonă de celule limfoide diferenţiate cu ştergerea structurii ganglionului, rare mitoze şi celule blastice. H-E, 20×10

FIG. 170 Idem. Proliferare uniformă de celule limfoide cu nucleu condensat, printre care apar şi celule mai tinere. H-E, 40×10
▼

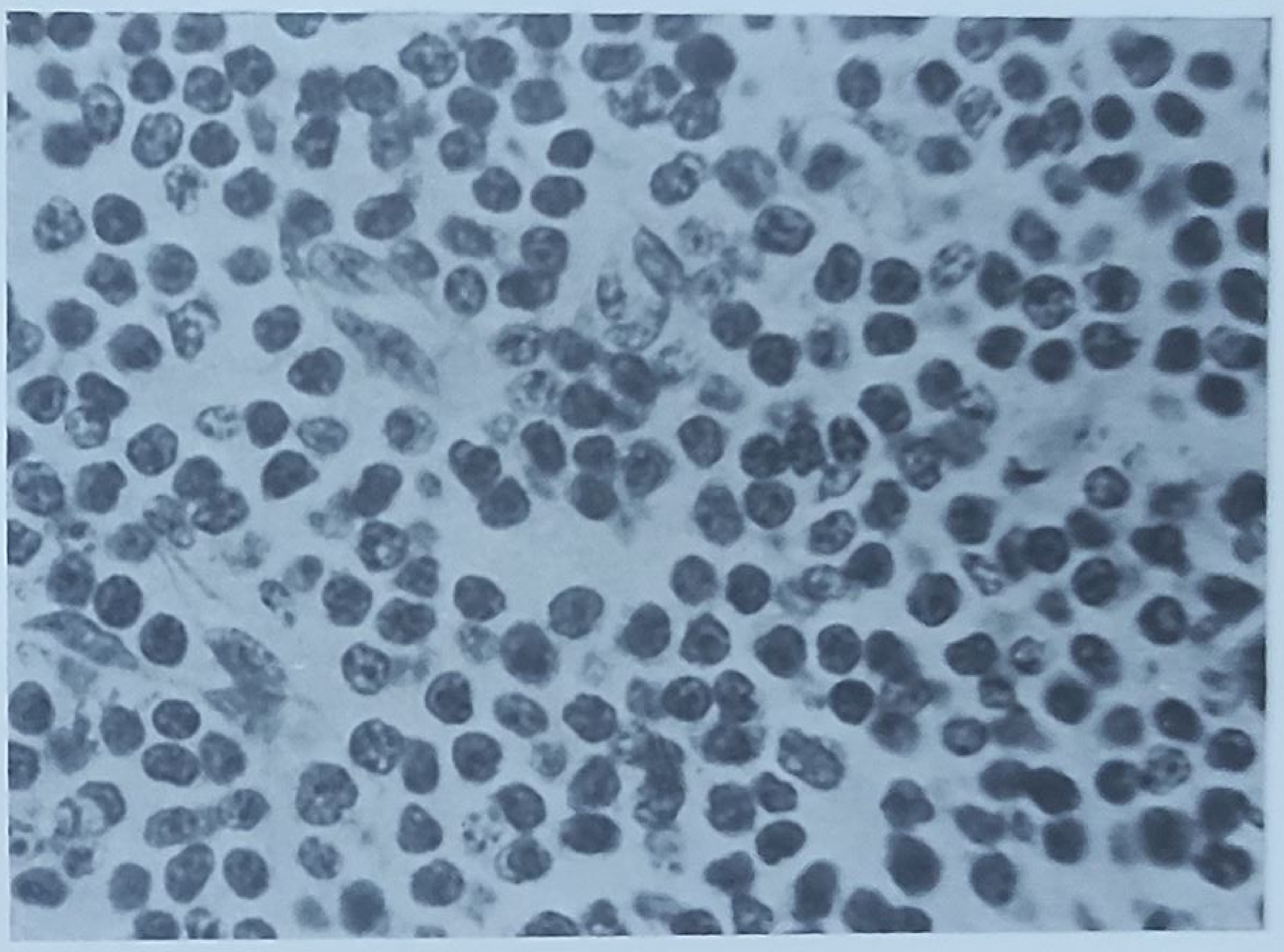
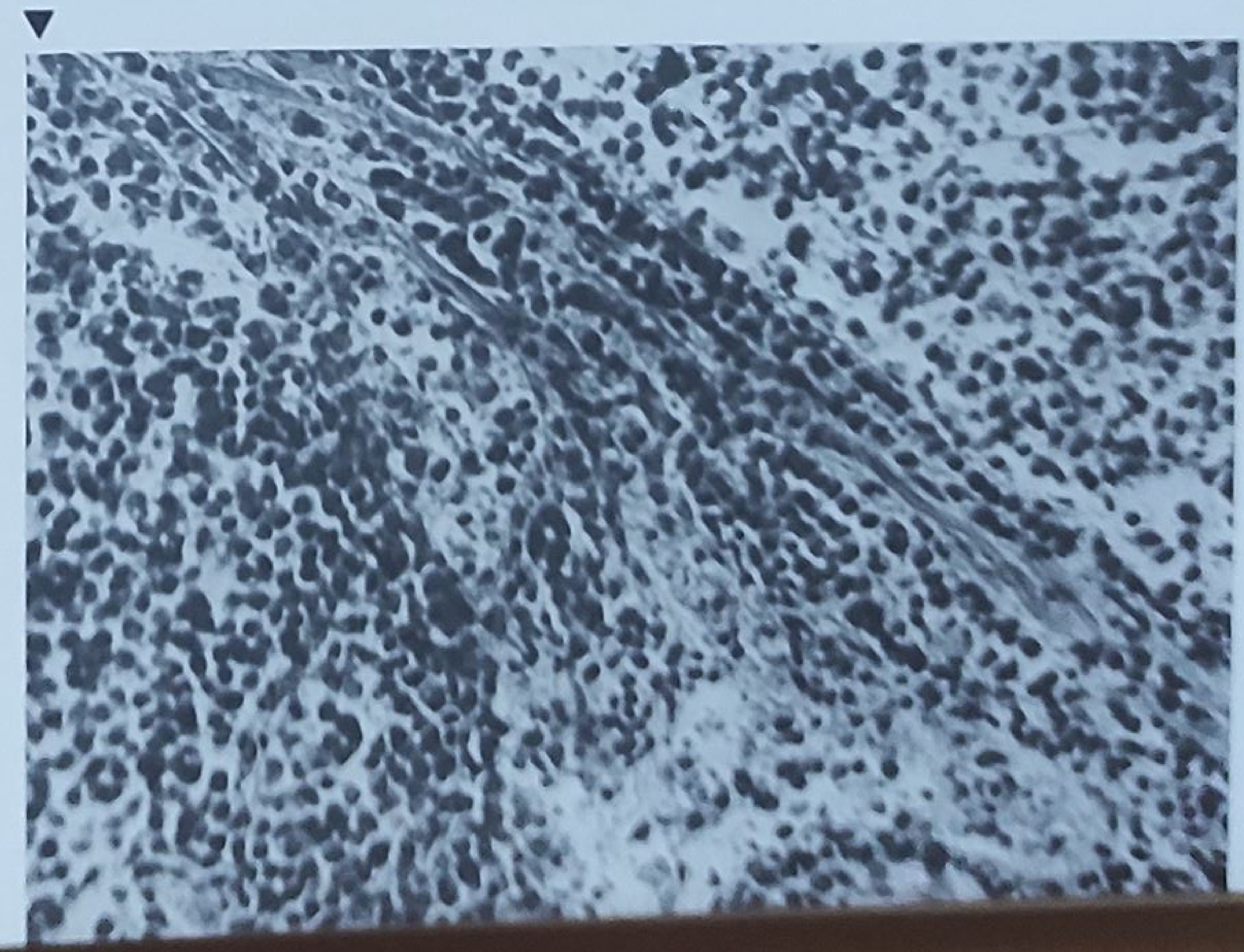
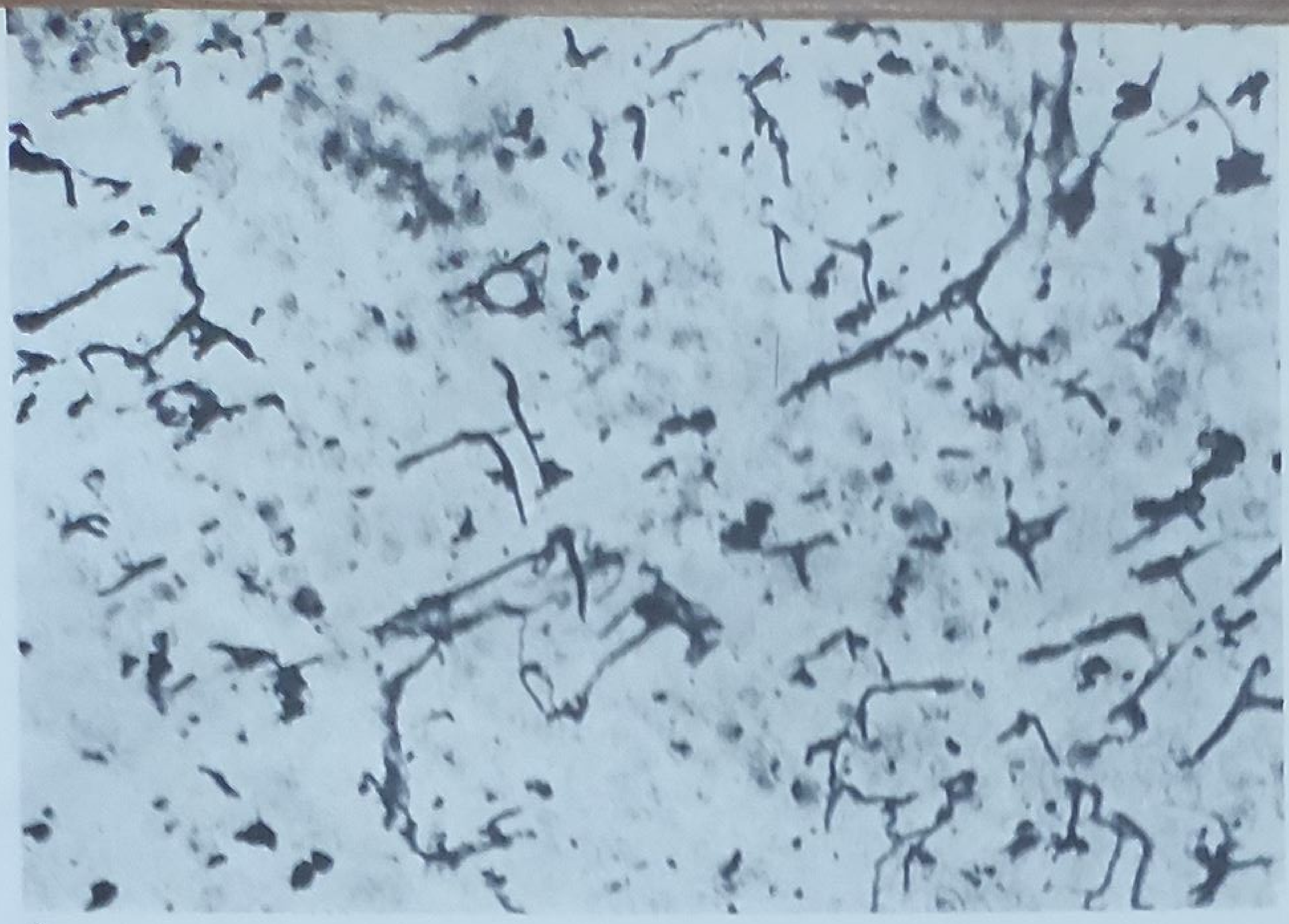


FIG. 171 Idem. Infiltraţia şi depăşirea capsulei de către proliferarea tumorală. H-E, 20×10
▼





▲
FIG. 172 Limfosarcom limfocitar (limfom limfocitar bine diferențiat difuz). Ștergerea dispoziției normale a rețelei de fibre reticulare. Impregnație argentică Gomori, 40×10

FIG. 173 Reticulosarcom (limfom histiocitar). H-E, 40×10
▼

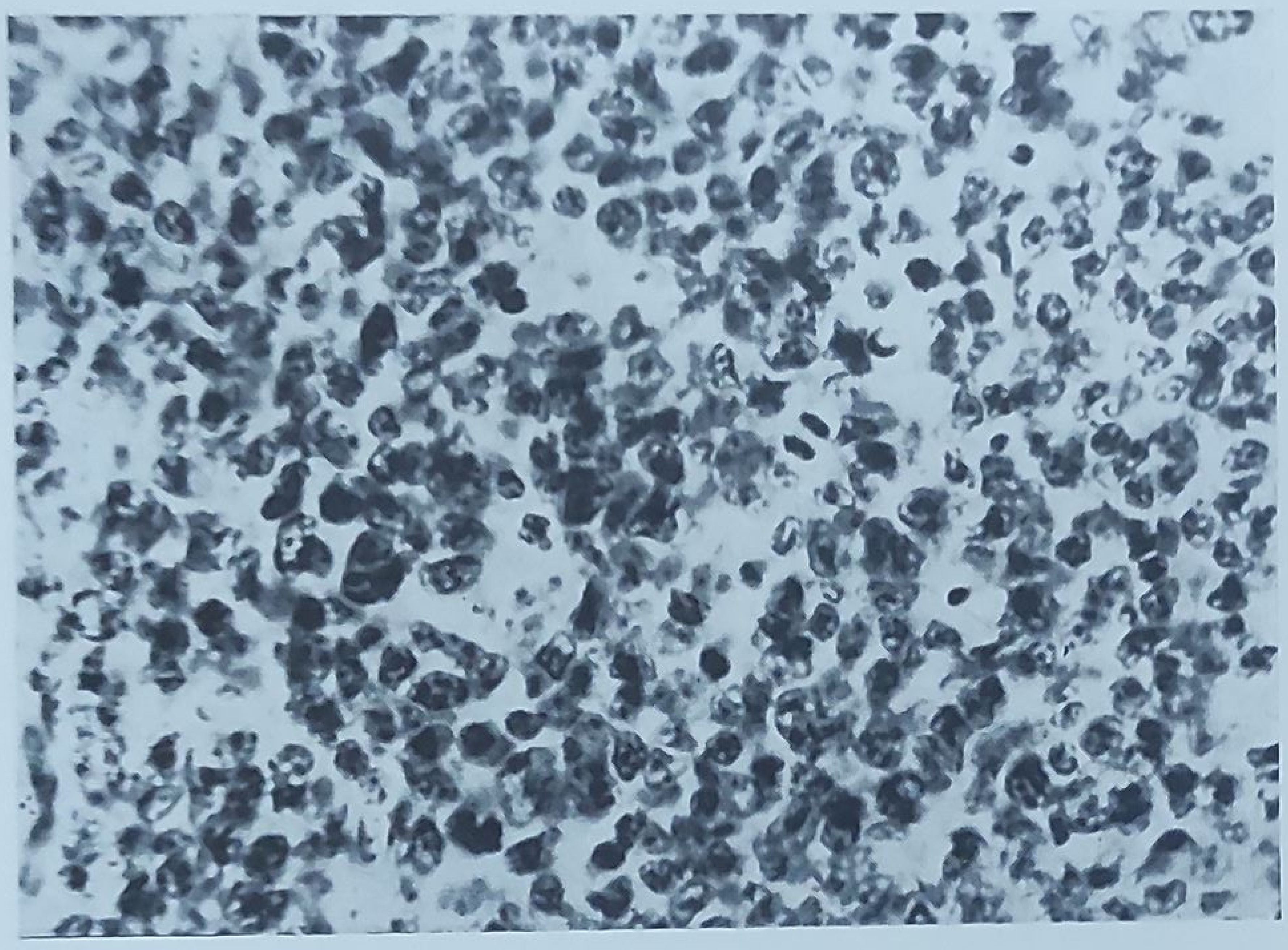
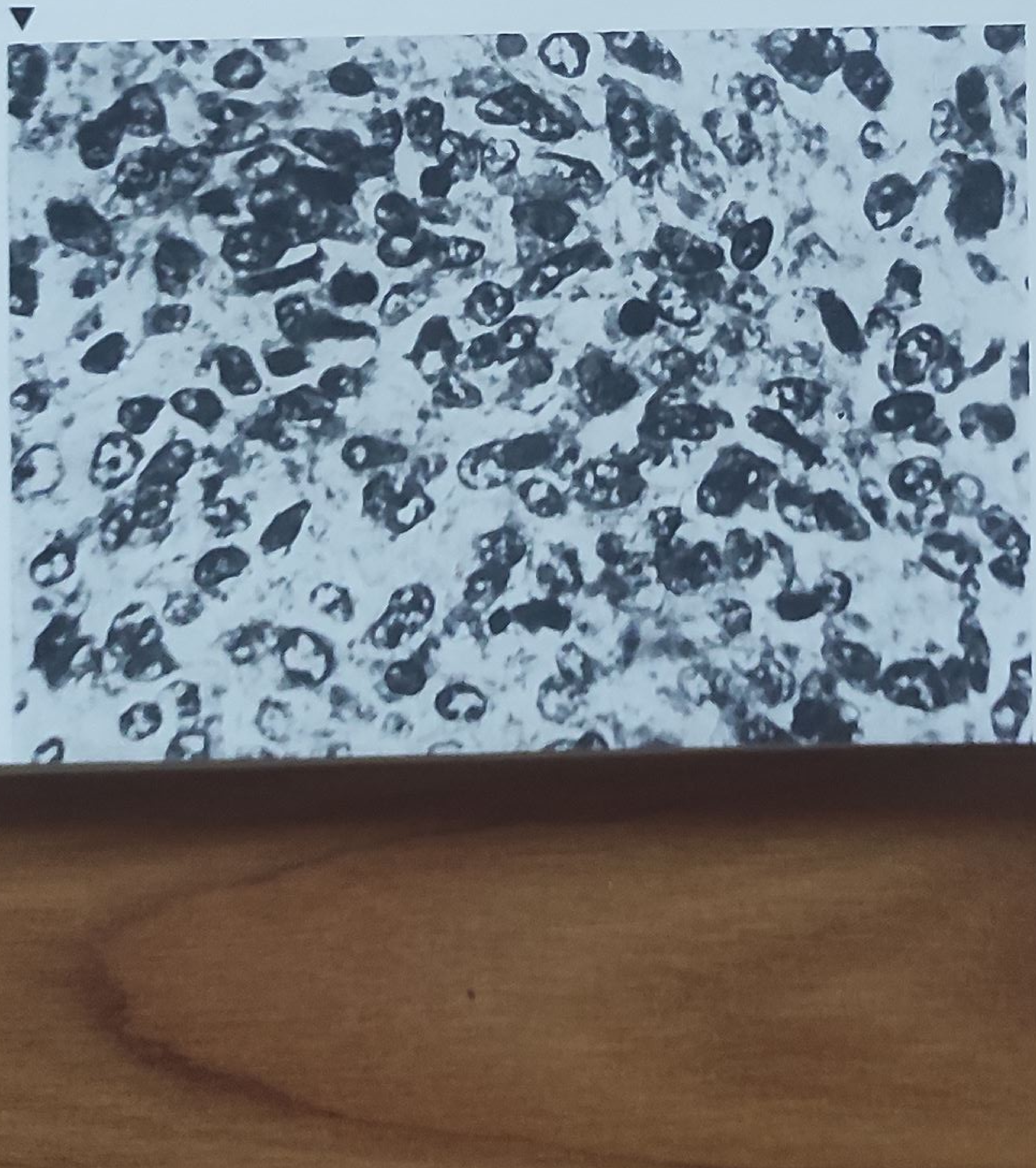
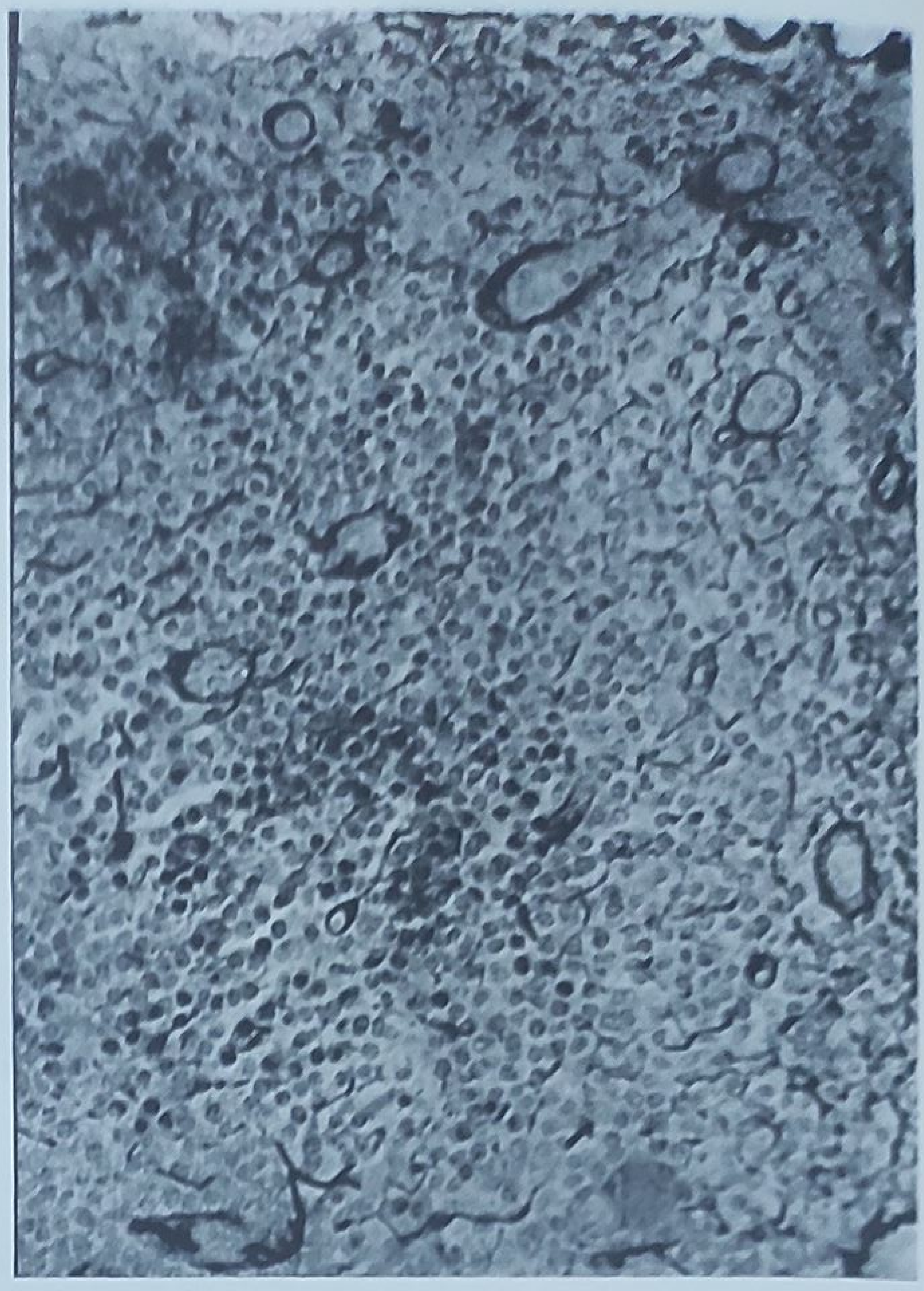


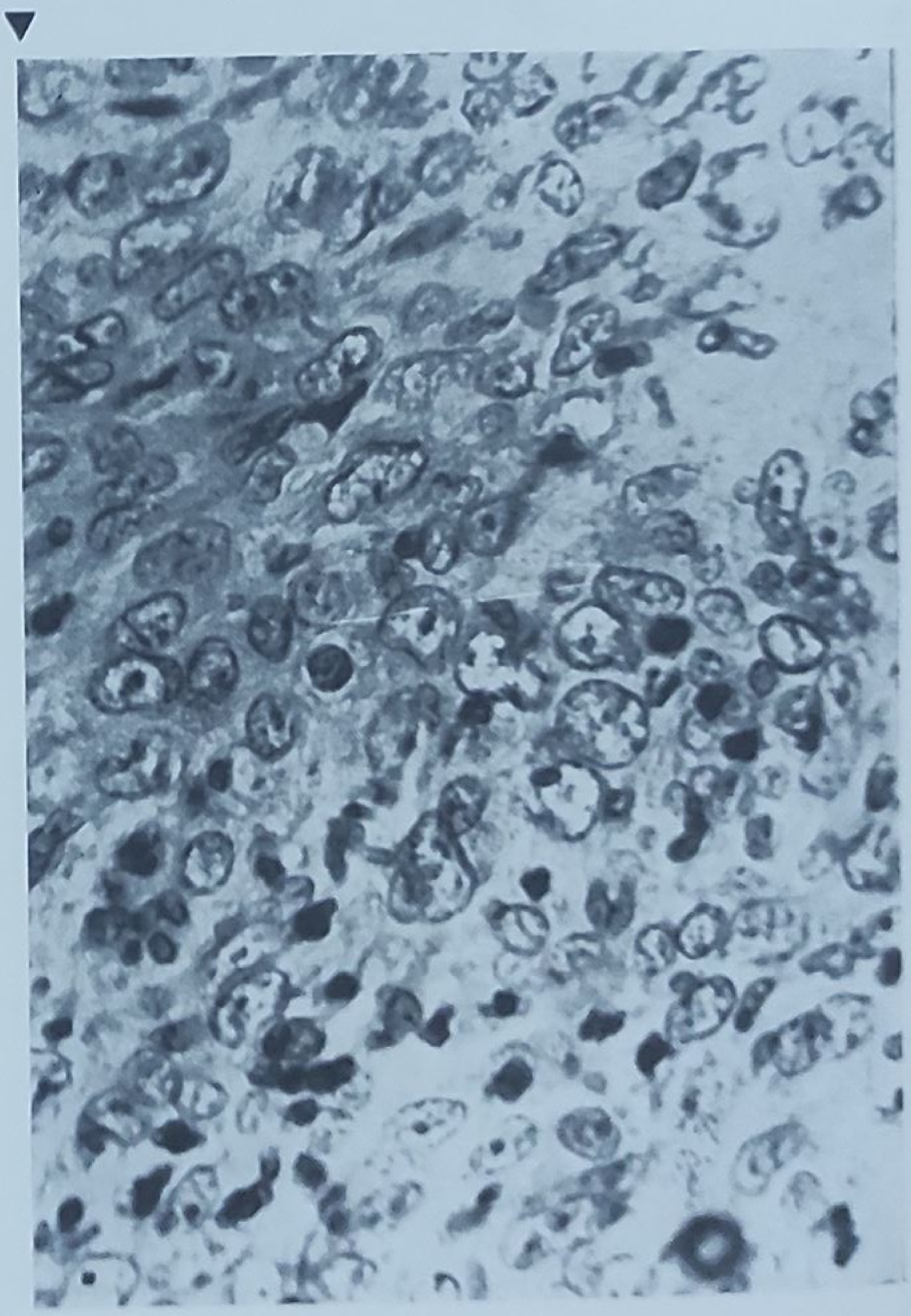
FIG. 174 Reticulosarcom (limfom histiocitar). Celule mari cu nucleu clar, veziculos, cu cromatină fină. H-E, 60×10
▼

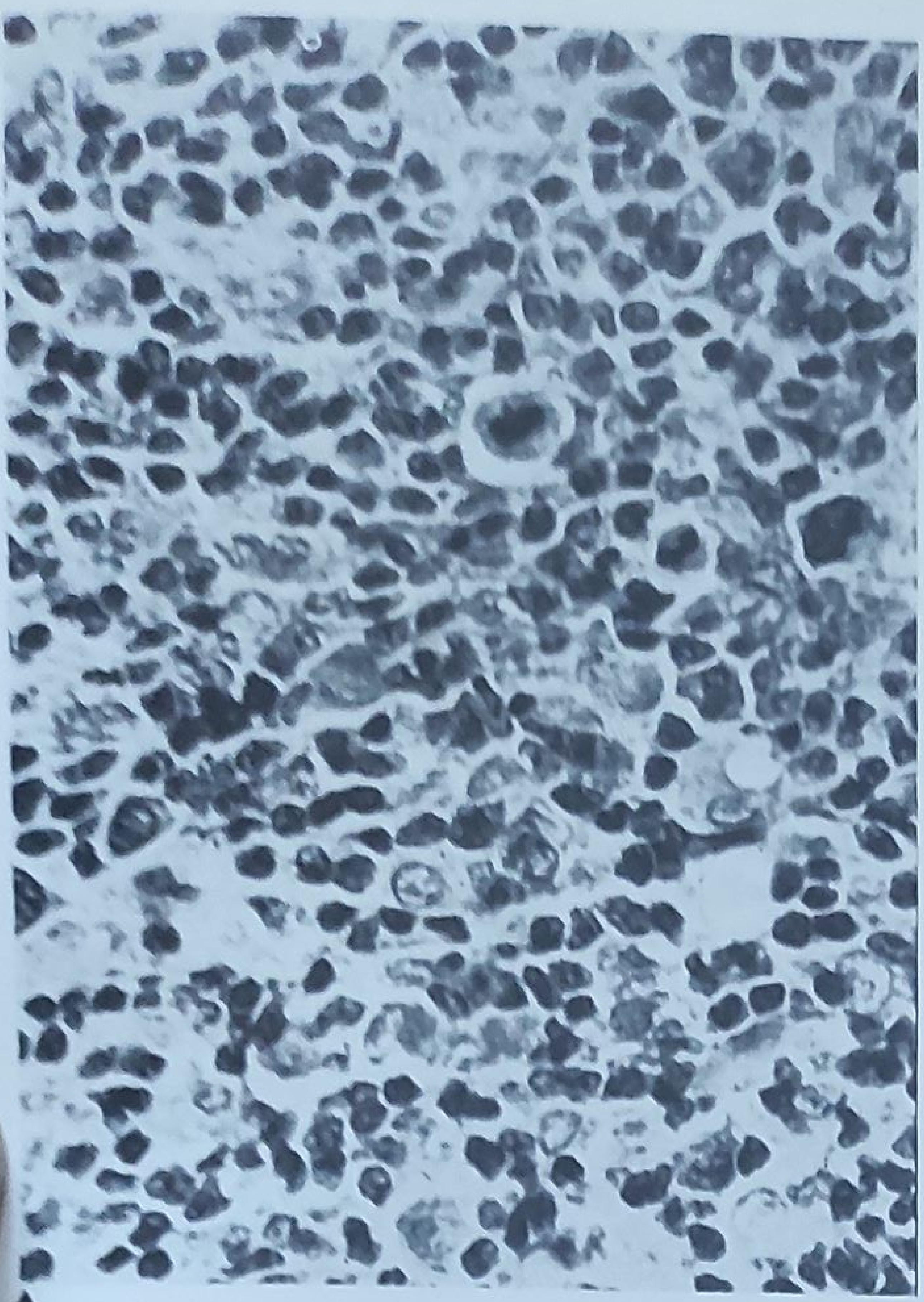




▲
FIG. 175 Reticulosarcom (limfom histiocitar). Ștergerea dispoziției normale a rețelei de fibre reticulare cu dispariția ei pe largi porțiuni. Impregnare argentică Gomori, 20×10

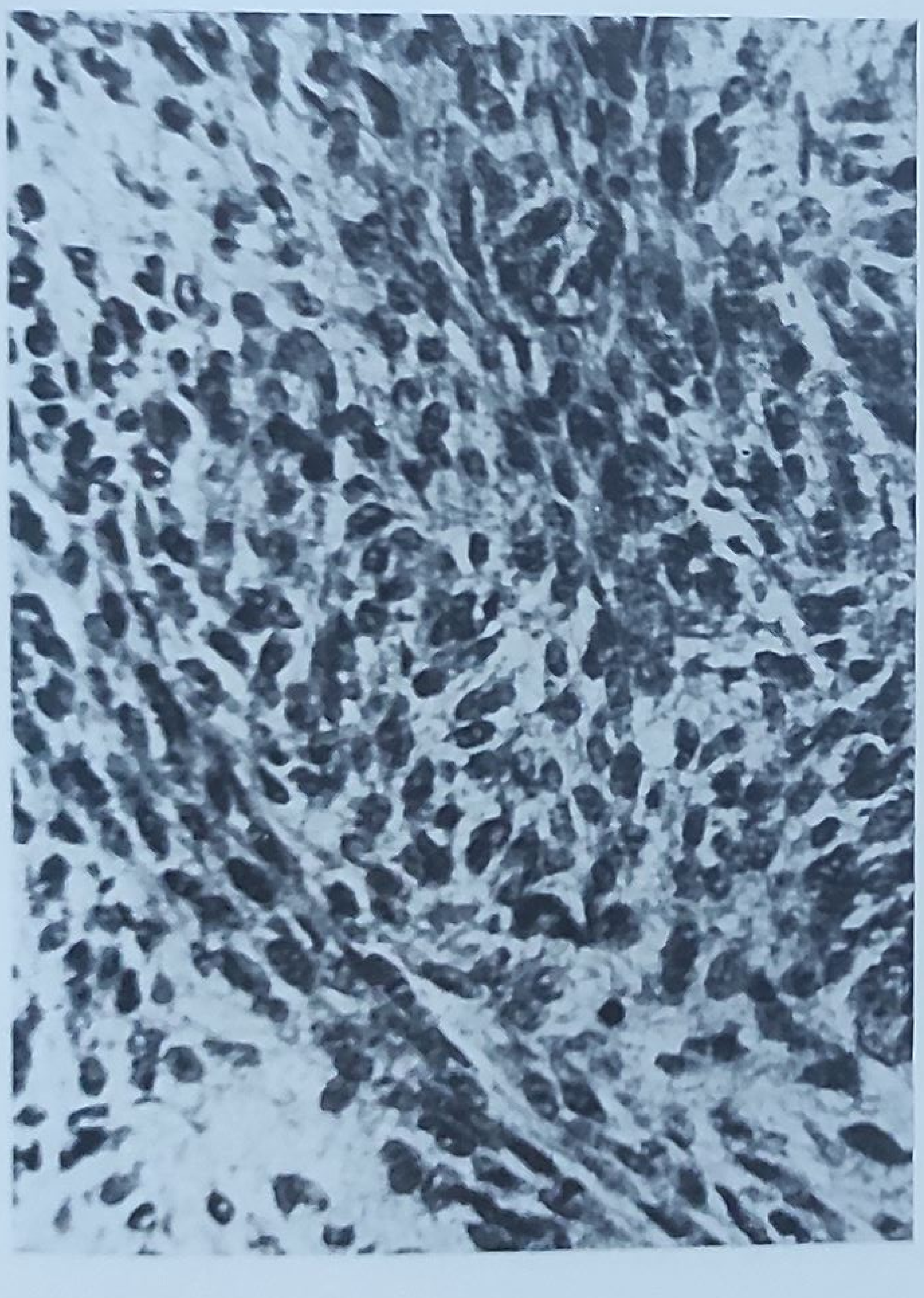
FIG. 176 Reticulosarcom nediferențiat. Celule mari cu caracter sincițial cu nuclei mari, veziculoși. H-E, 60×10
▼

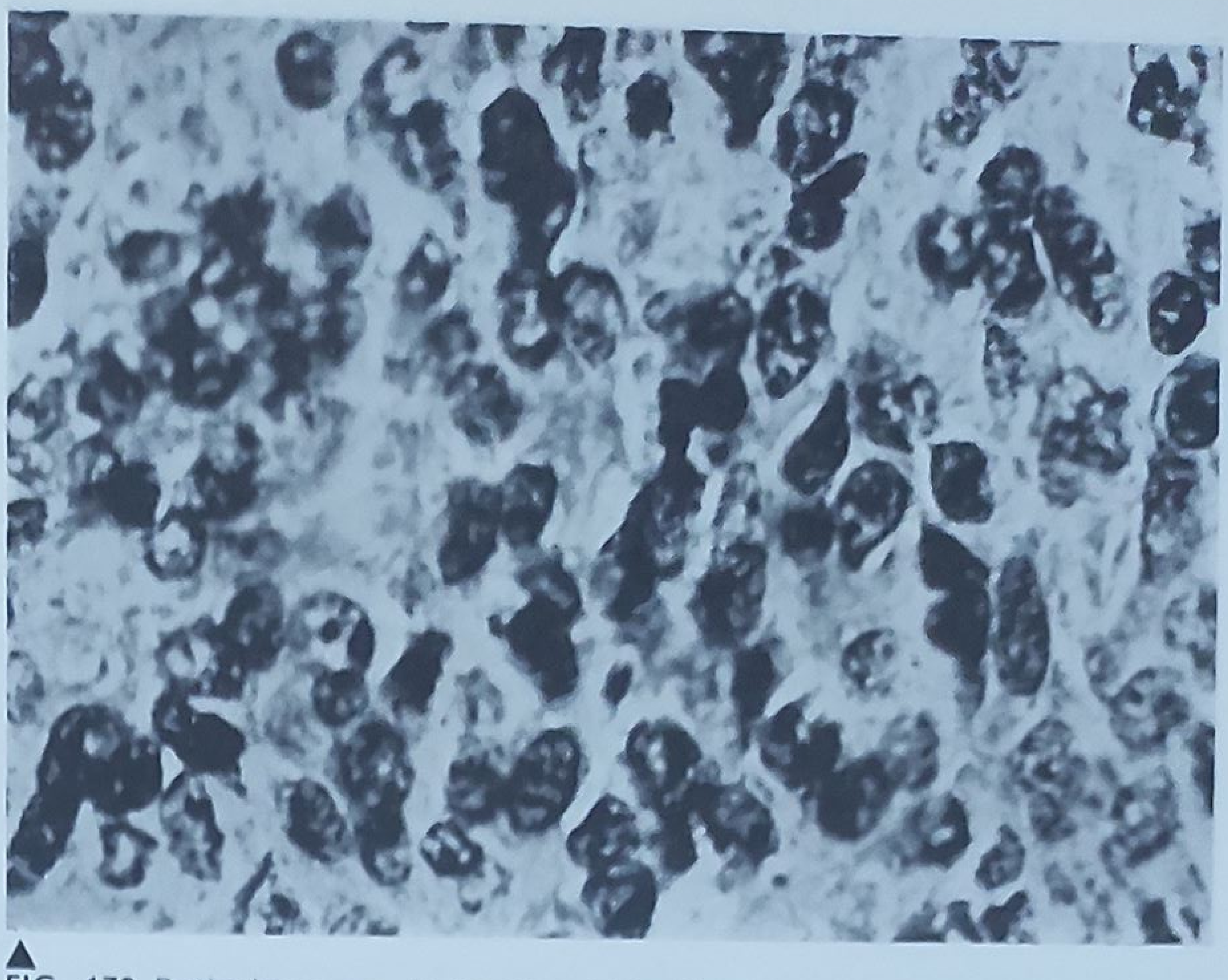




▲
FIG. 177 Reticulosarcom polimorf. Variația dimensiunilor celulare și numeroase mitoze. H-E, 40×10

FIG. 178 Reticulosarcom histiocitar. Celule distincte, alungite, cu nucleu vezicular amintind histiocitele. H-E, 40×10
▼





▲
FIG. 179 Reticulosarcom histiocitar. H-E, 60×10

FIG. 180 Reticulosarcom histiocitar. Grupuri mici de celule înconjurate de o rețea de reticulină. Impregnație argentică Gomori, 20×10
▼

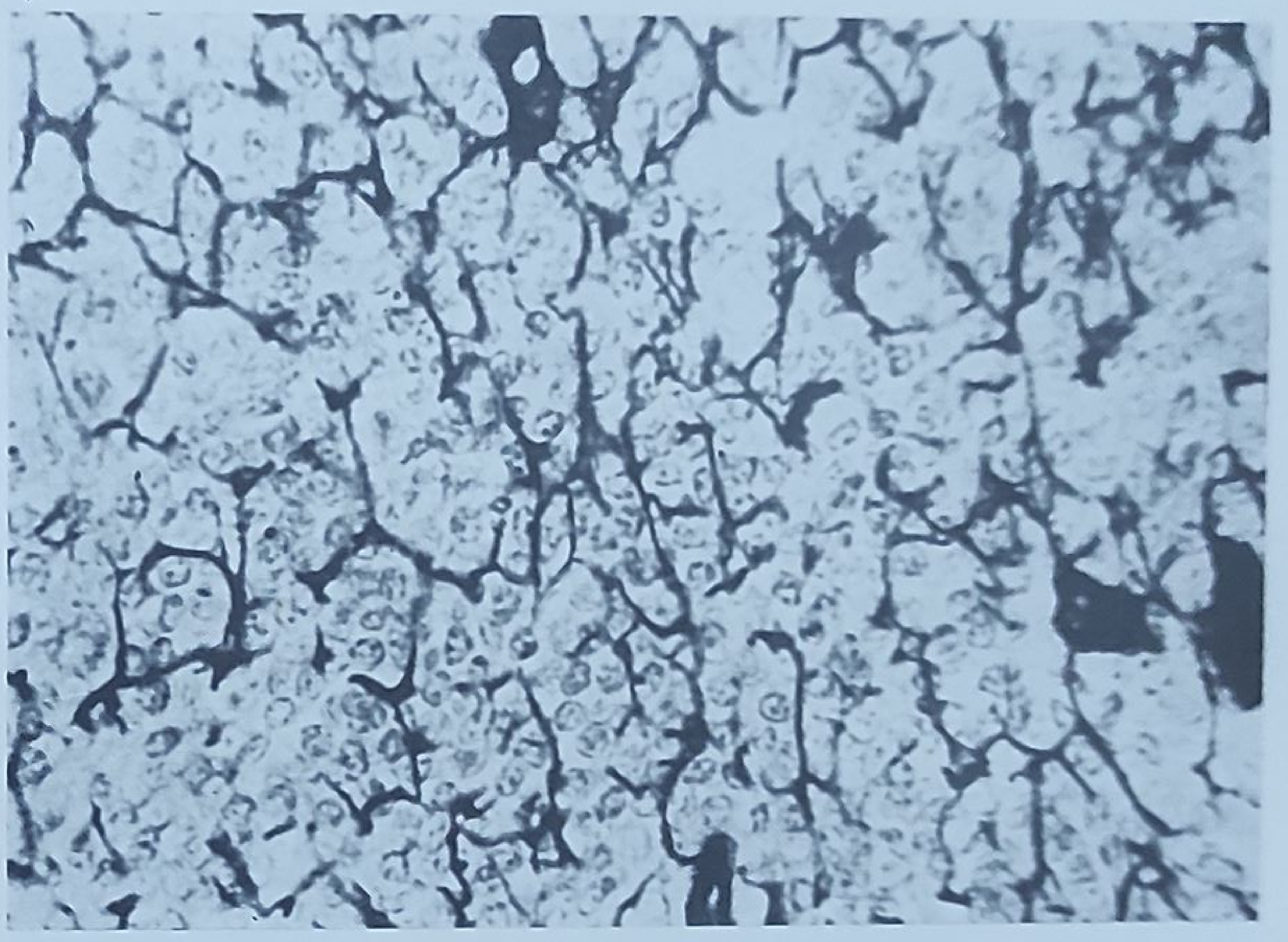
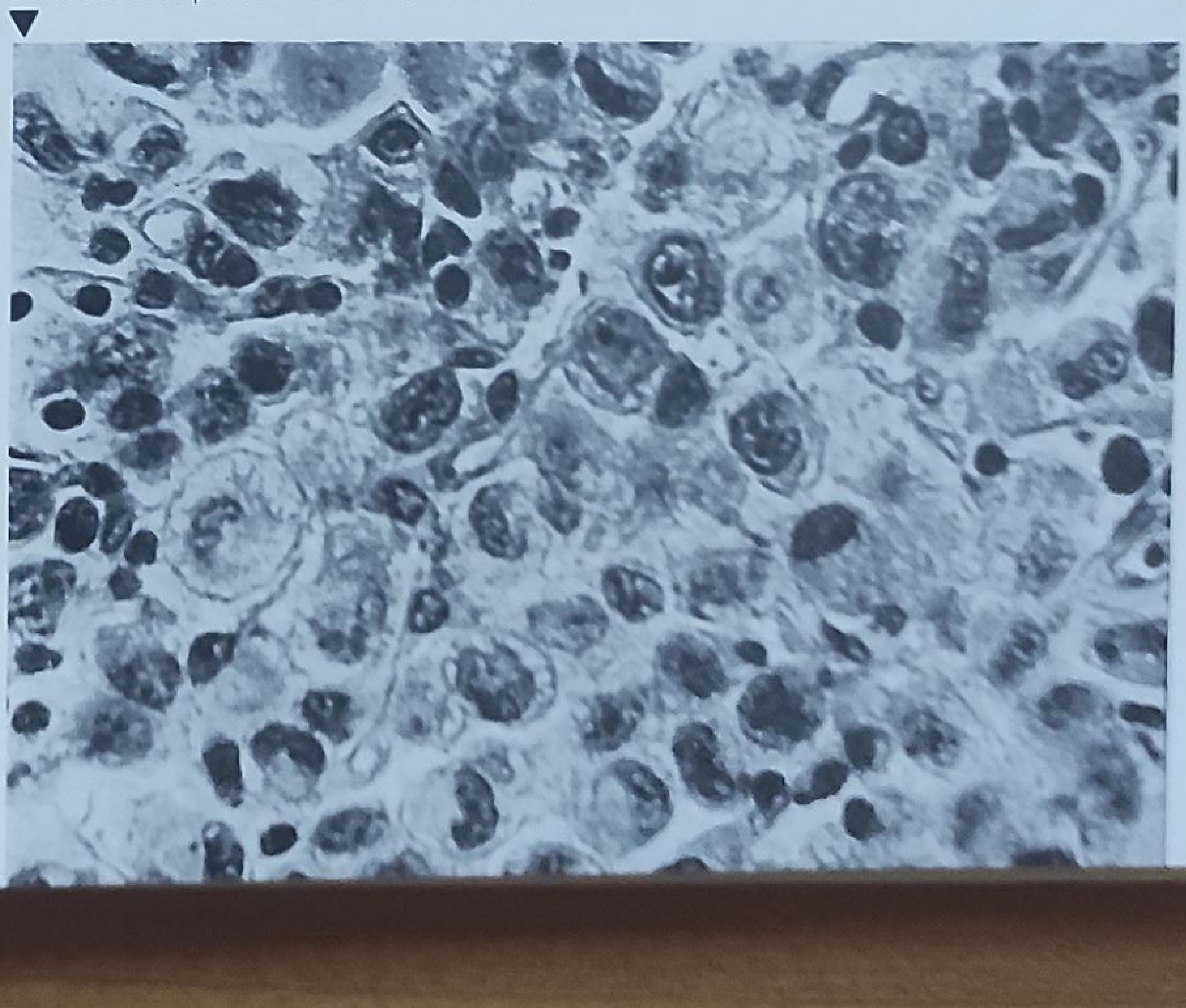
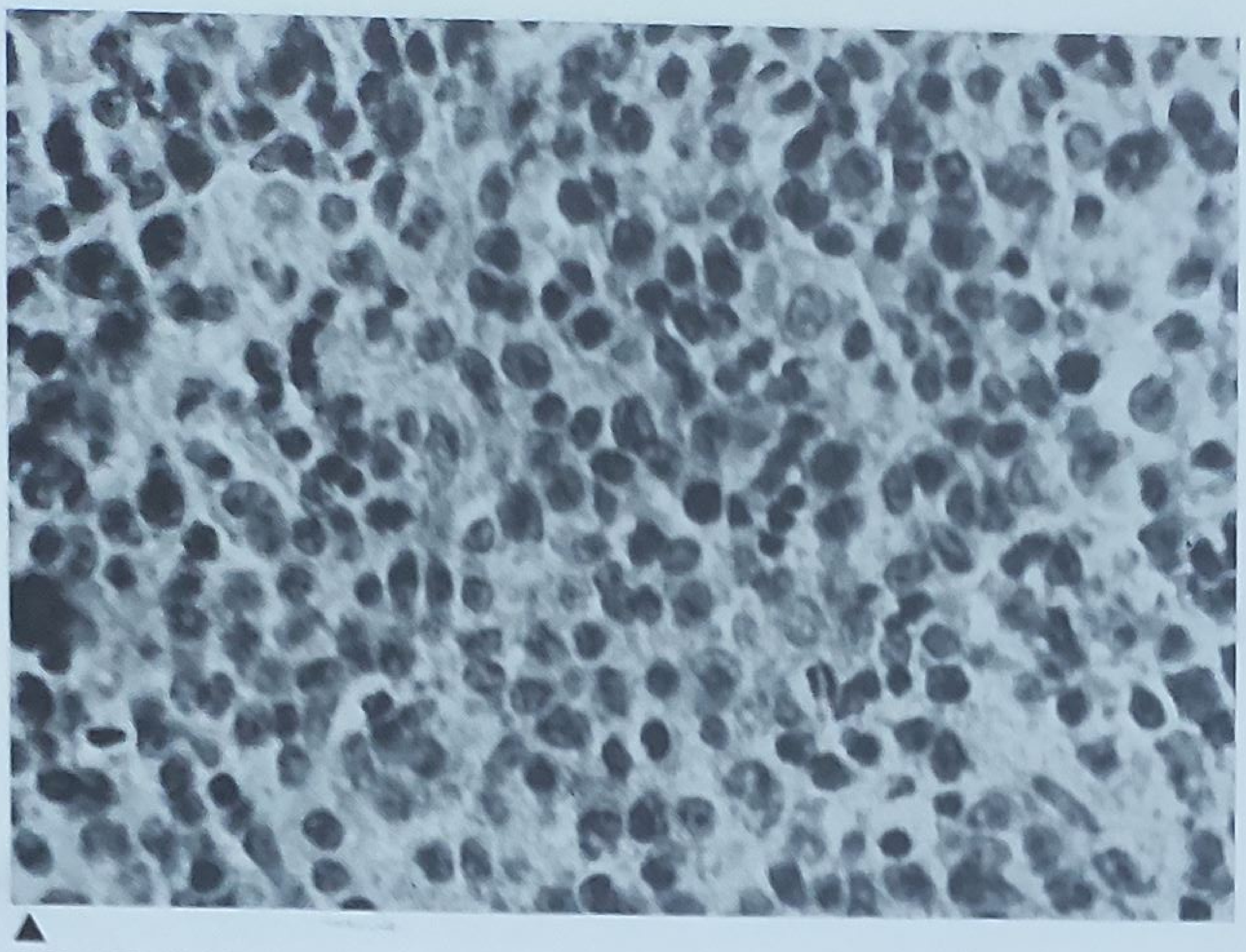


FIG. 181 Retotelosarcom. Celule mari cu citoplasmă abundentă, cu aspect de endoteliu hipertrofiat. H-E, 60×10
▼





▲ **FIG. 182** Limforeticulosarcom (limfom mixt). Proliferare concomitentă de celule cu caracter limfoid și reticular. H-E, 40×10

FIG. 183 Limfosarcom limfocitar cu celule mici (limfom limfocitar bine diferențiat). ▼

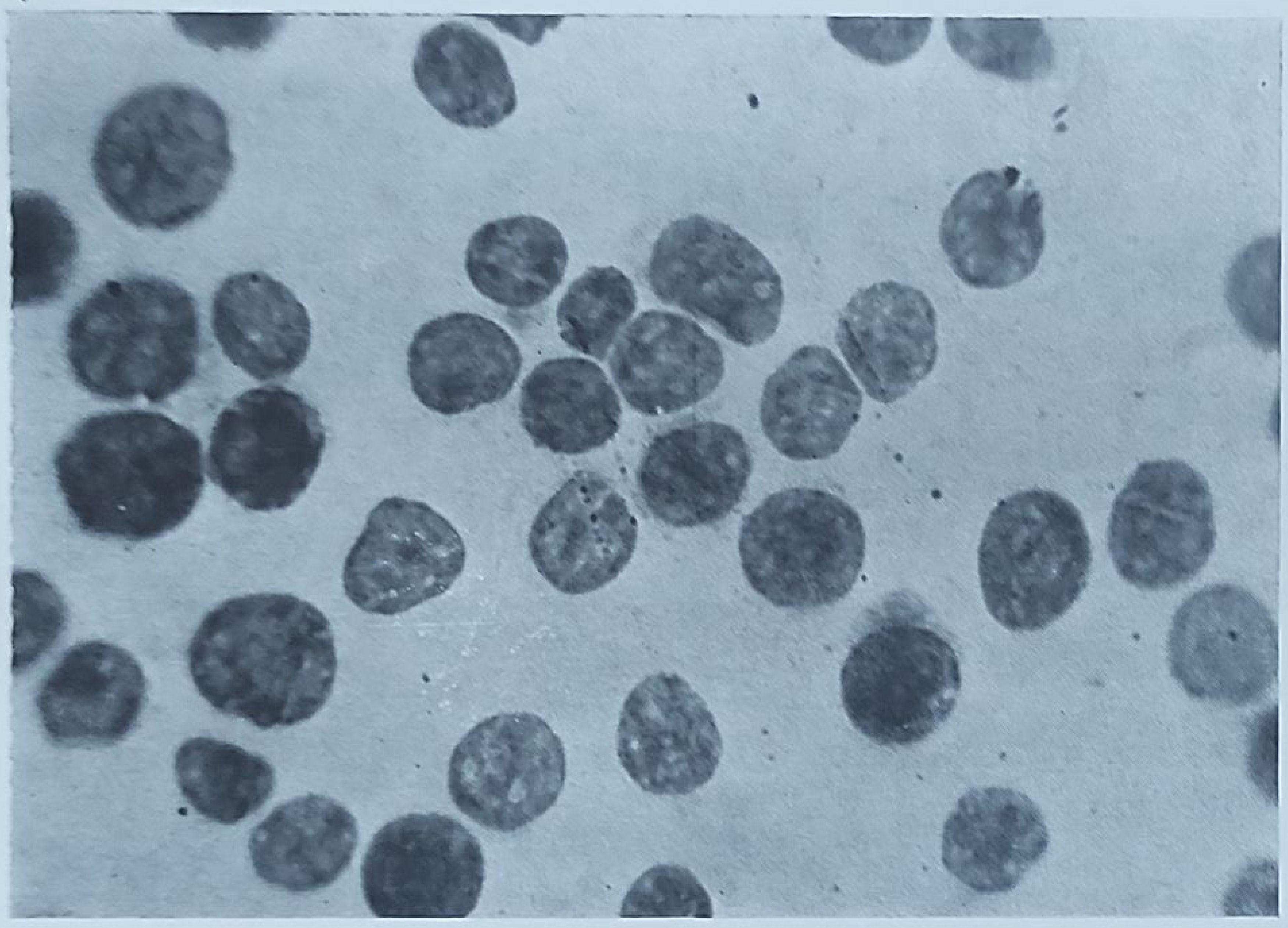
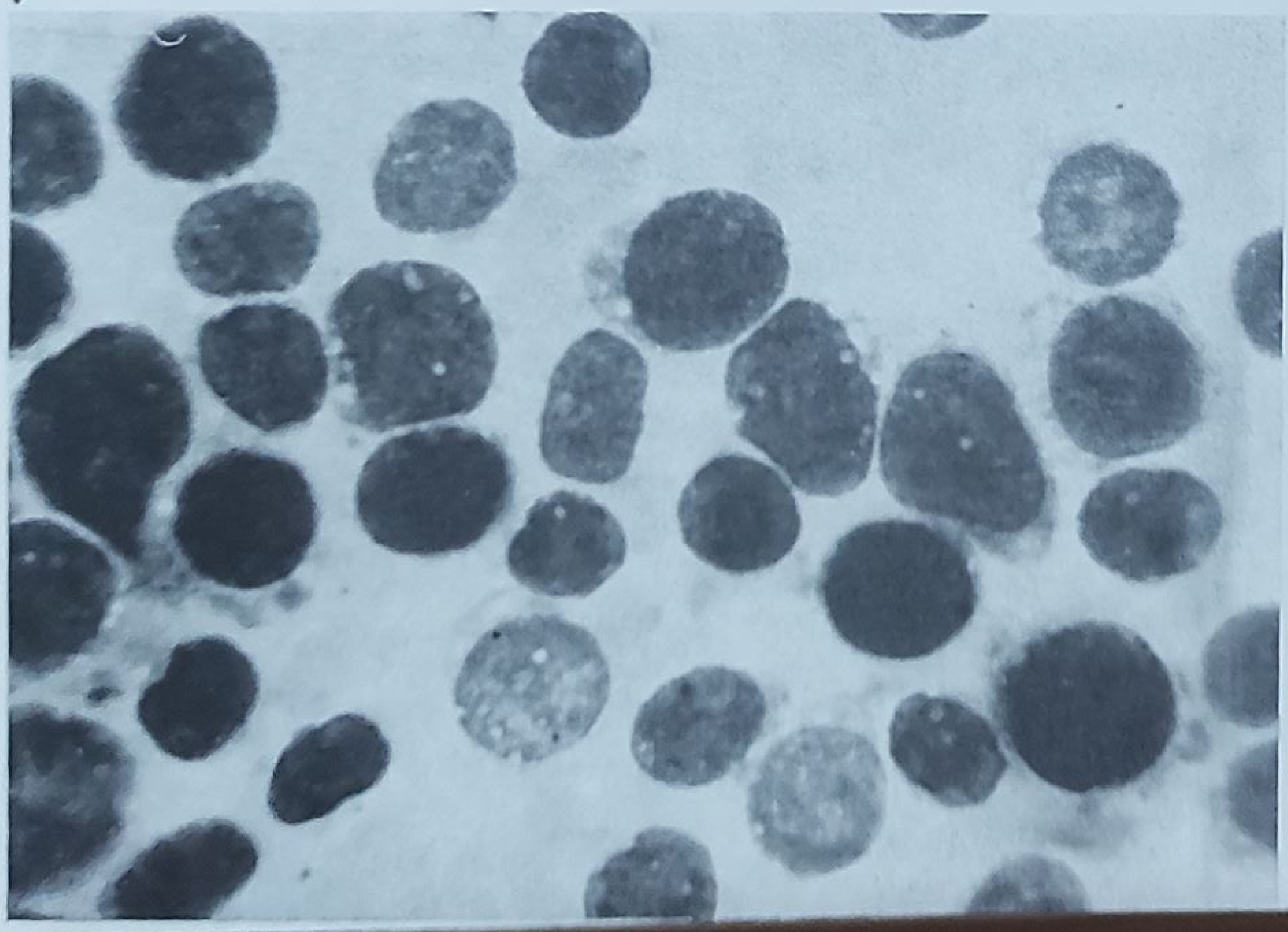
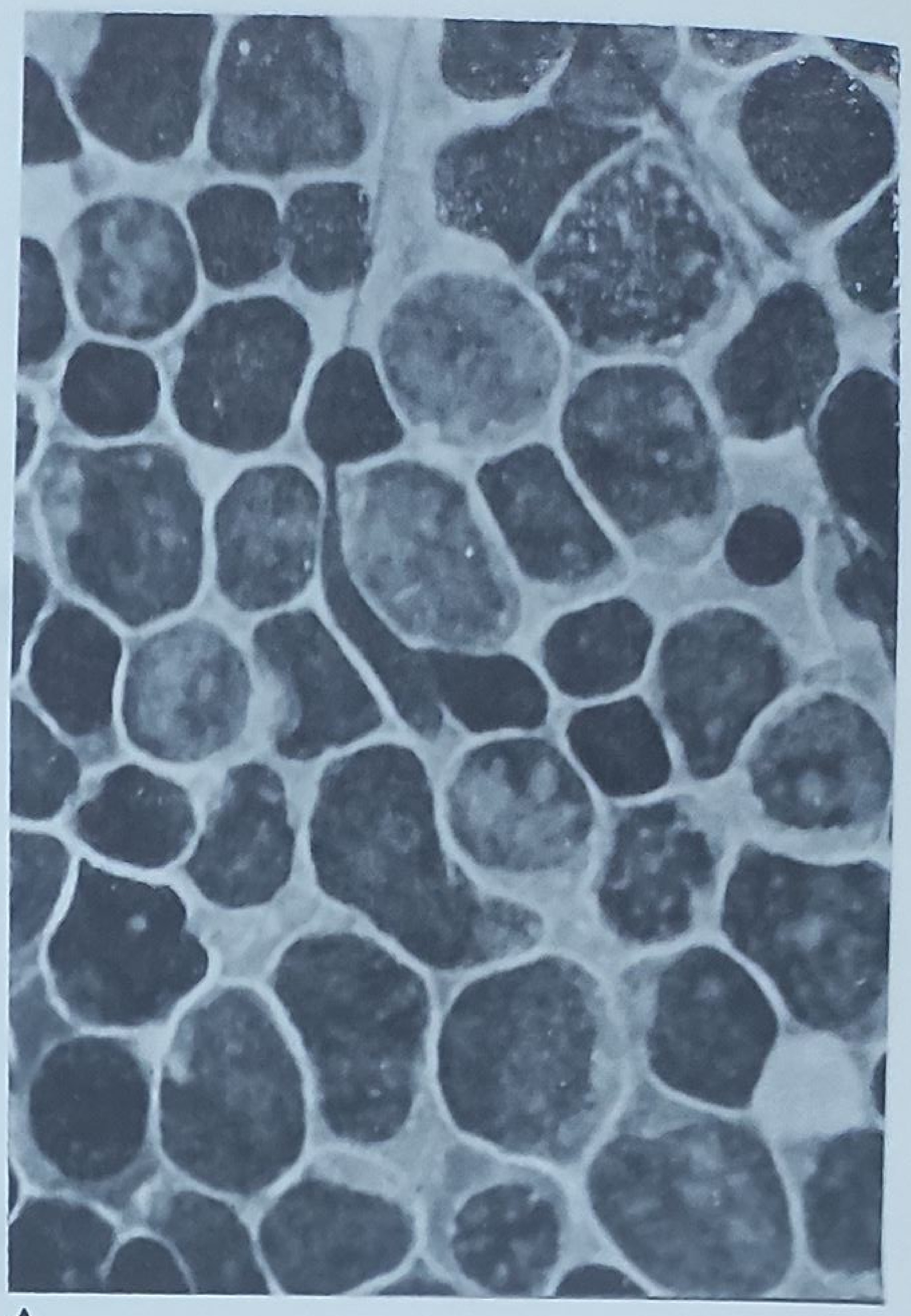


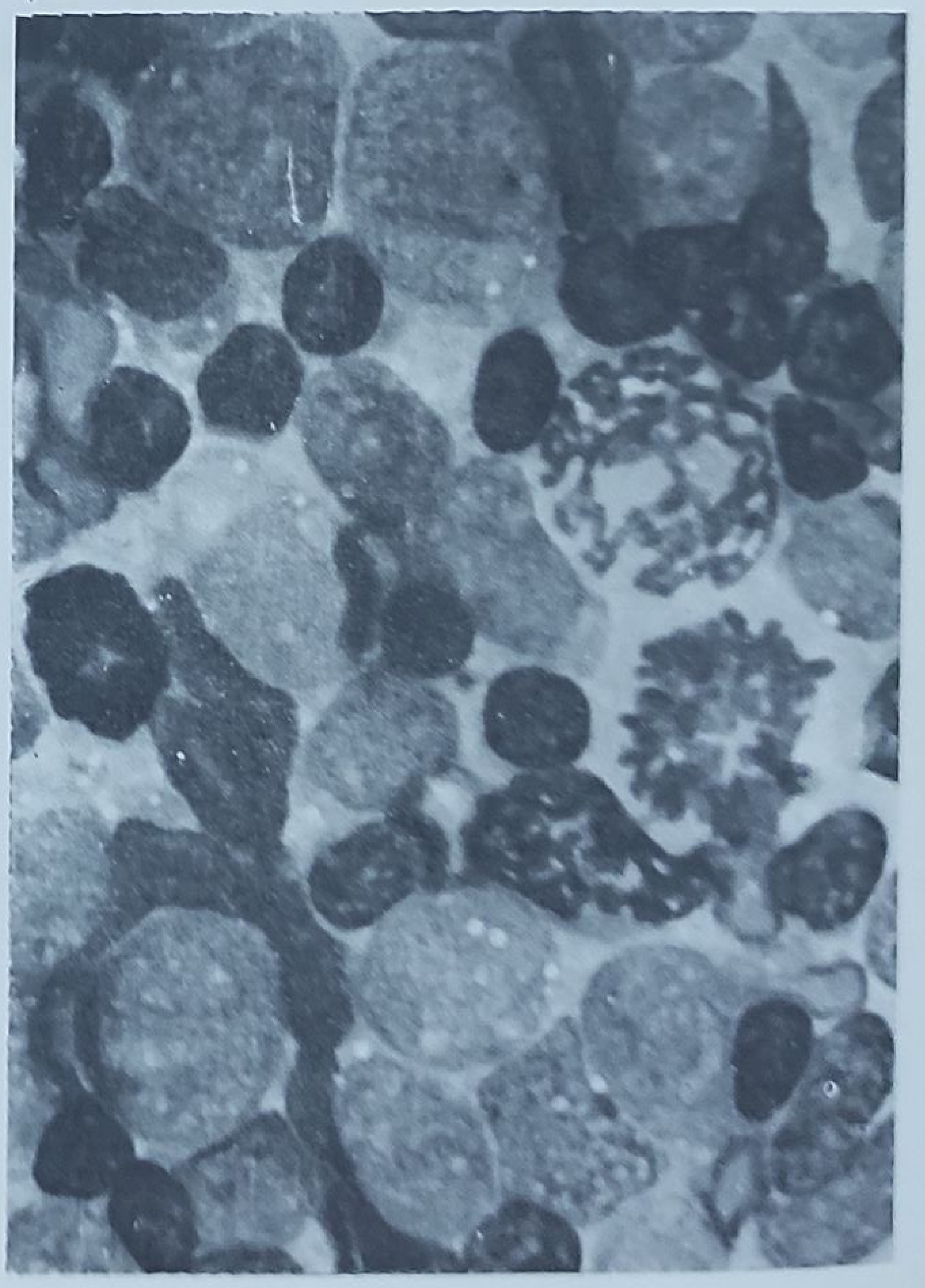
FIG. 184 Idem. cu celule puțin diferențiate. ▼

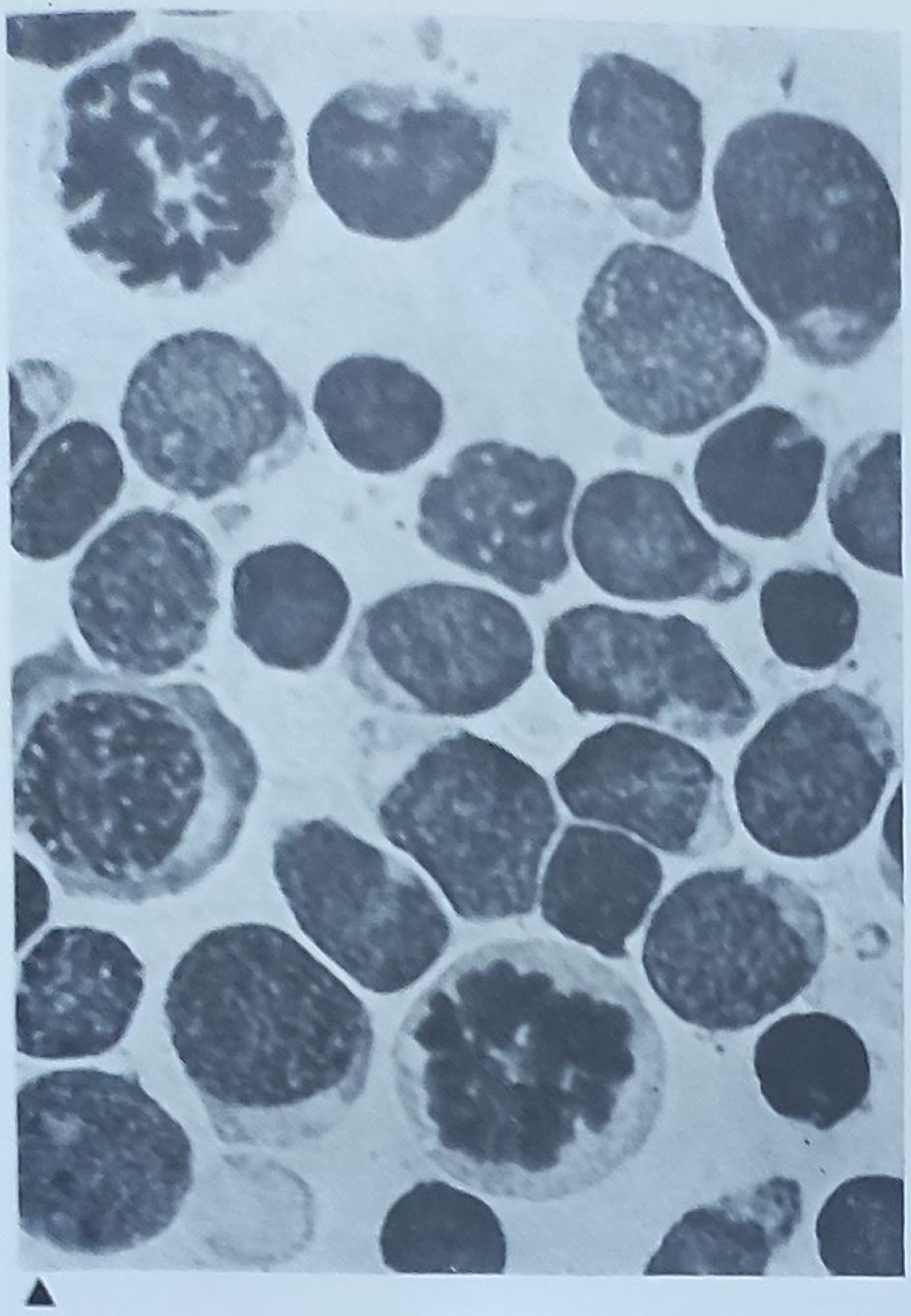




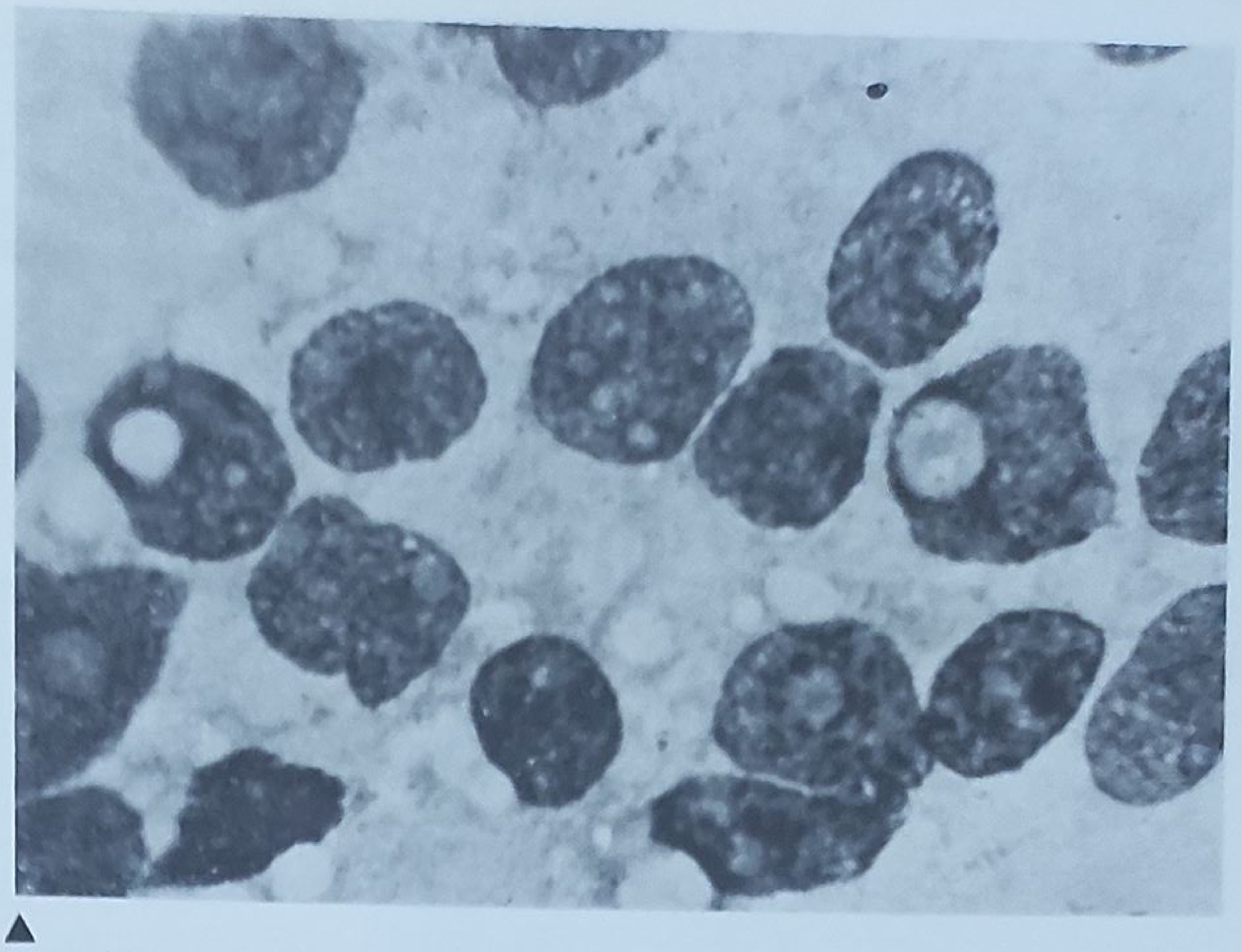
▲ **FIG. 185** Idem. Placard de celule cu structură omogenă.

FIG. 186 Limfom limfoblastic. Limfoblaști de talie diferită cu microvacuole, limfocite adulte, frecvente mitoze atipice. ▼





▲
FIG. 187 Limfom limfoblastic. Numeroşi limfoblaşti de mărime şi formă diferită, frecvente mitoze. Sus, o celulă hiperbazofilă.



▲
FIG. 189 Reticulosarcom (Limfom histiocitar). Celule reticulare cu vacuole mari în nucleu.

FIG. 190 Idem. Celule izolate şi grupate în placard.
▼

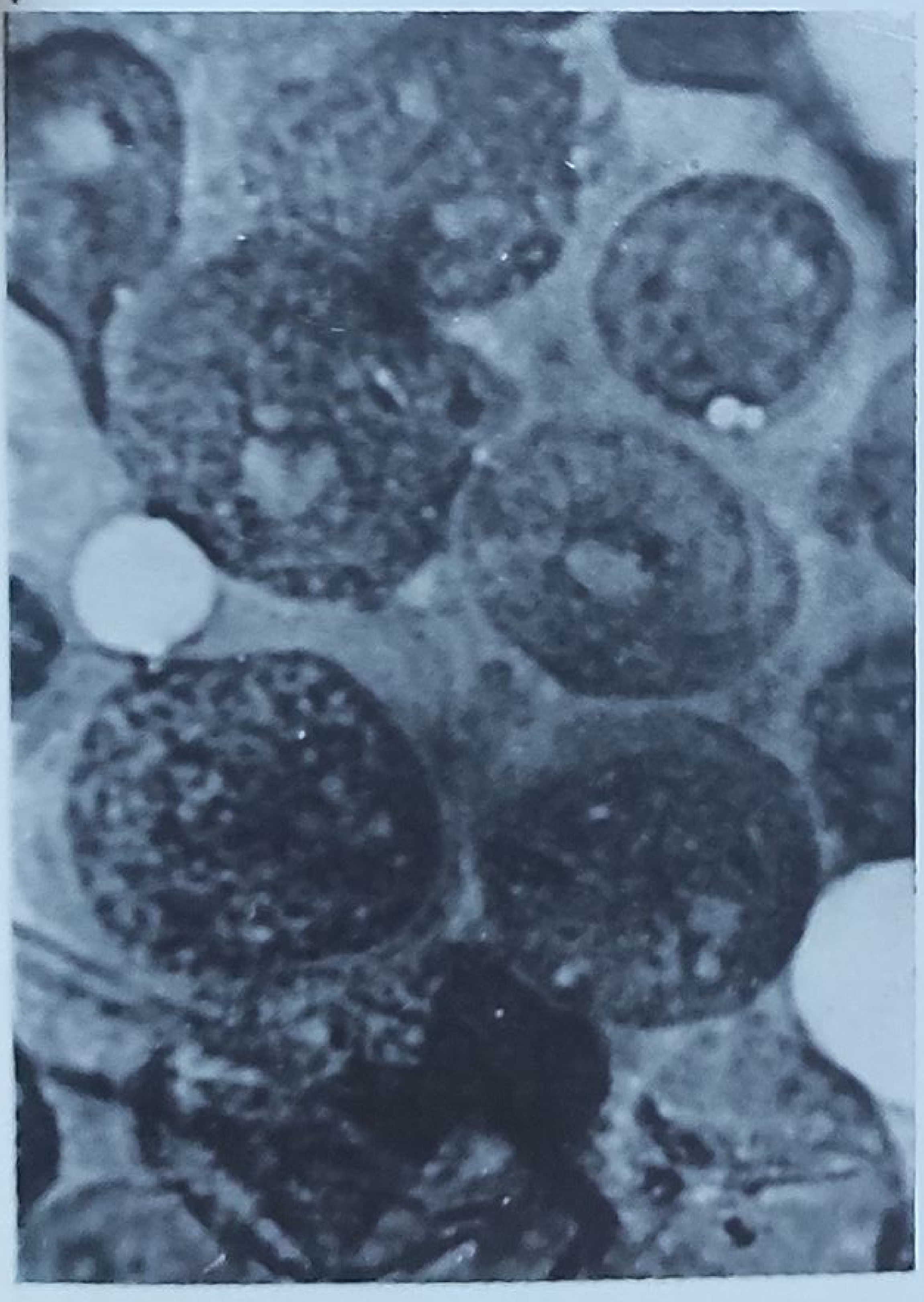


FIG. 188 Idem. Celule văzute la o mărire mai mare.
▼

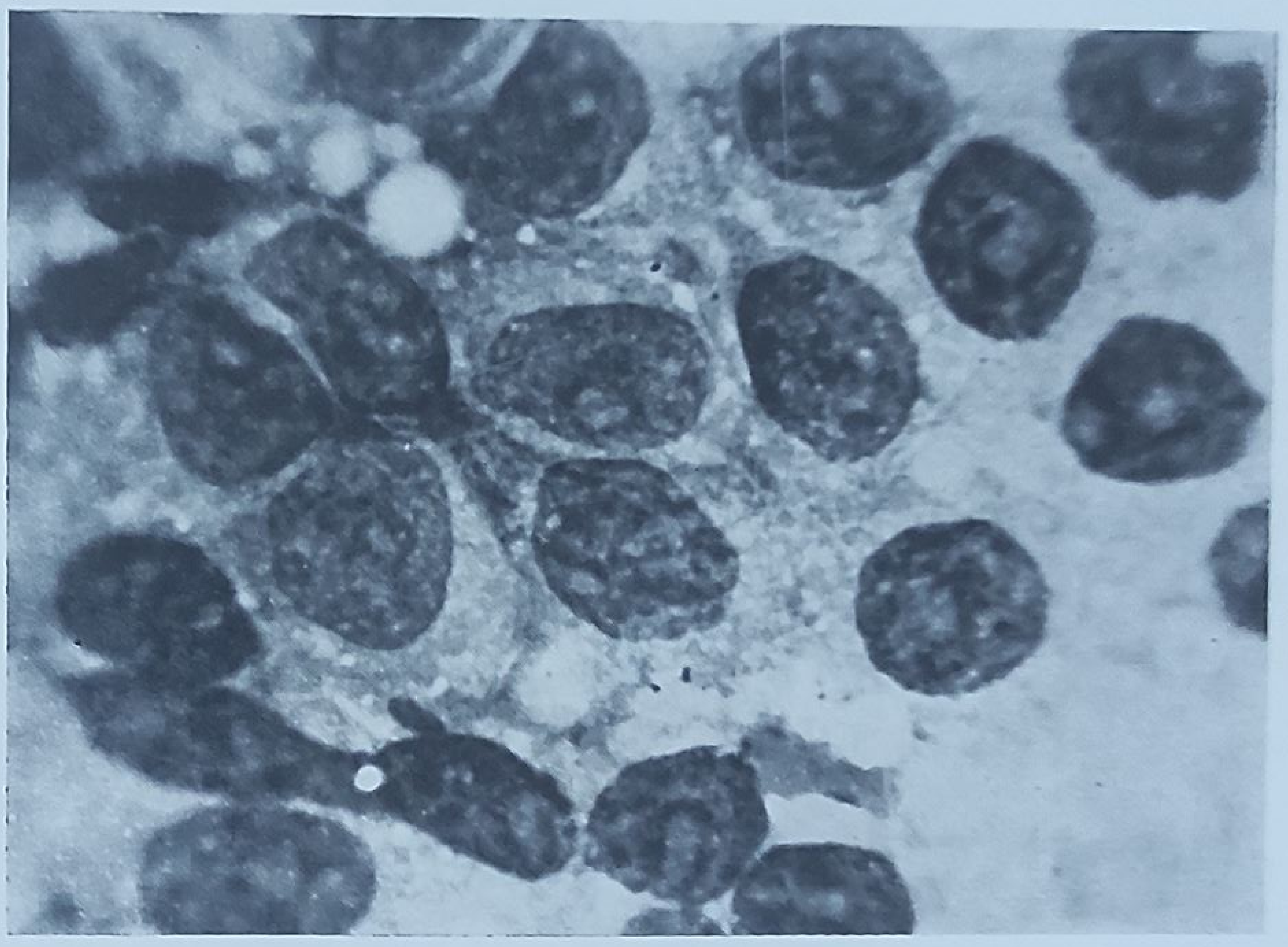
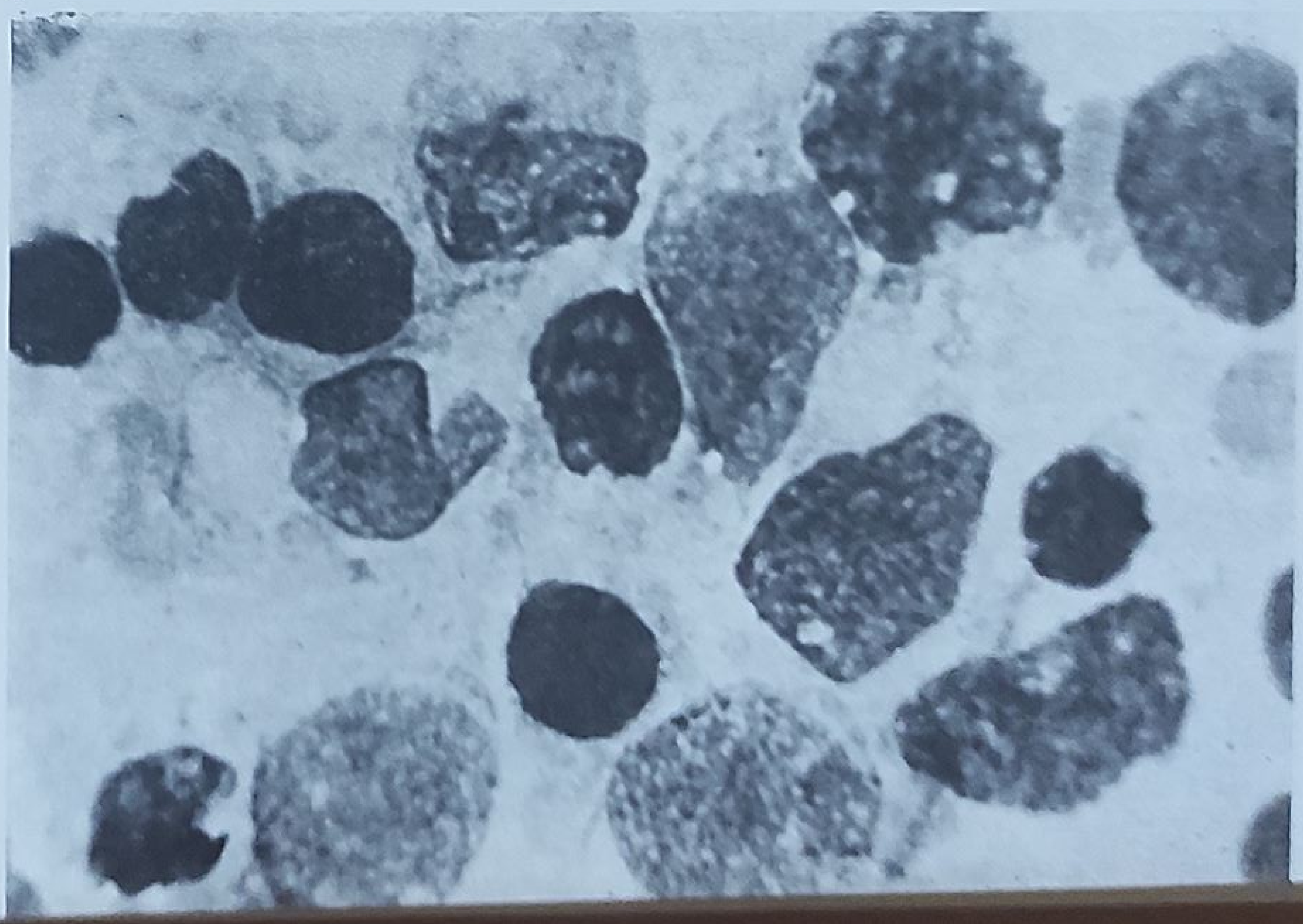
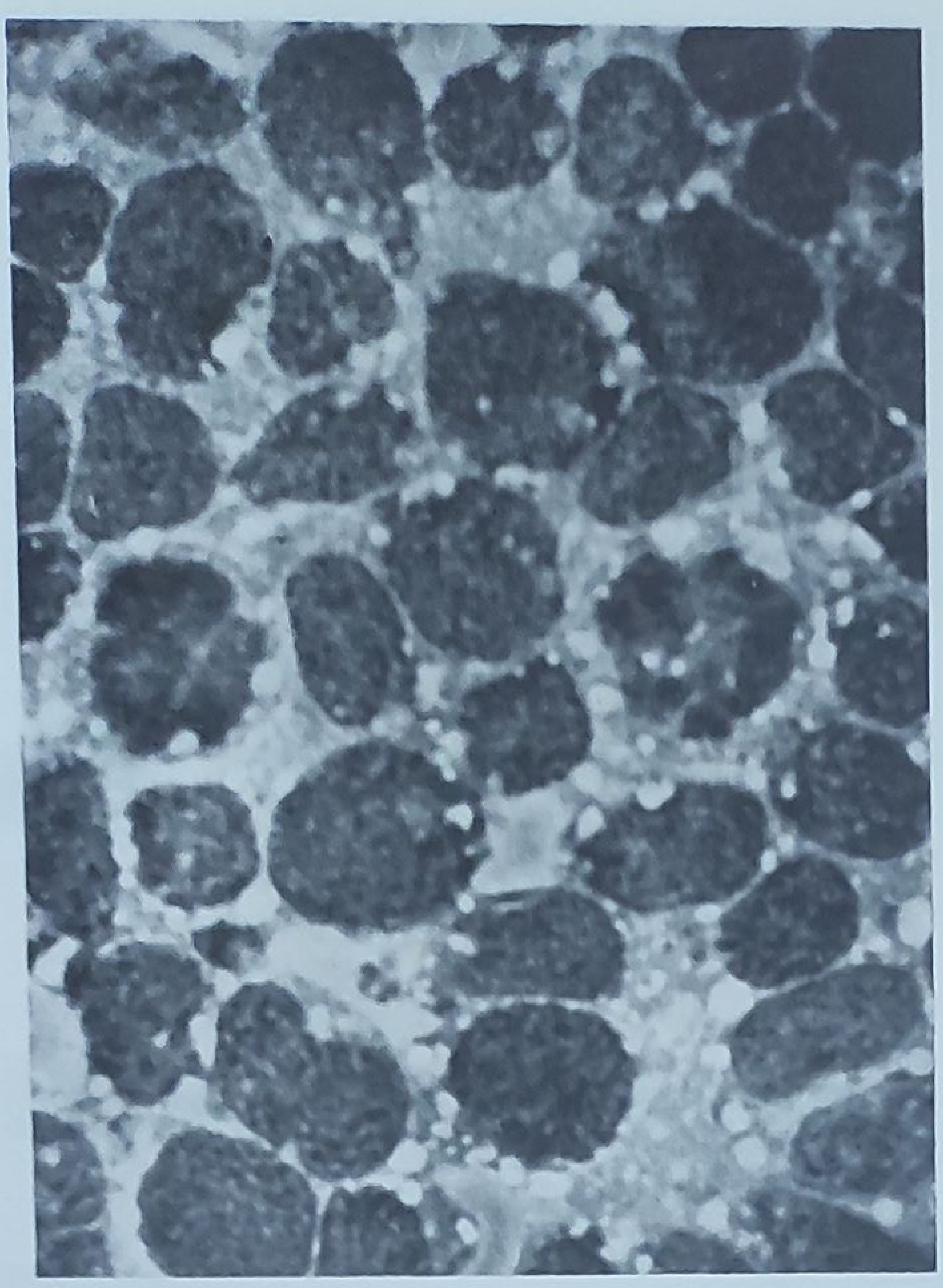
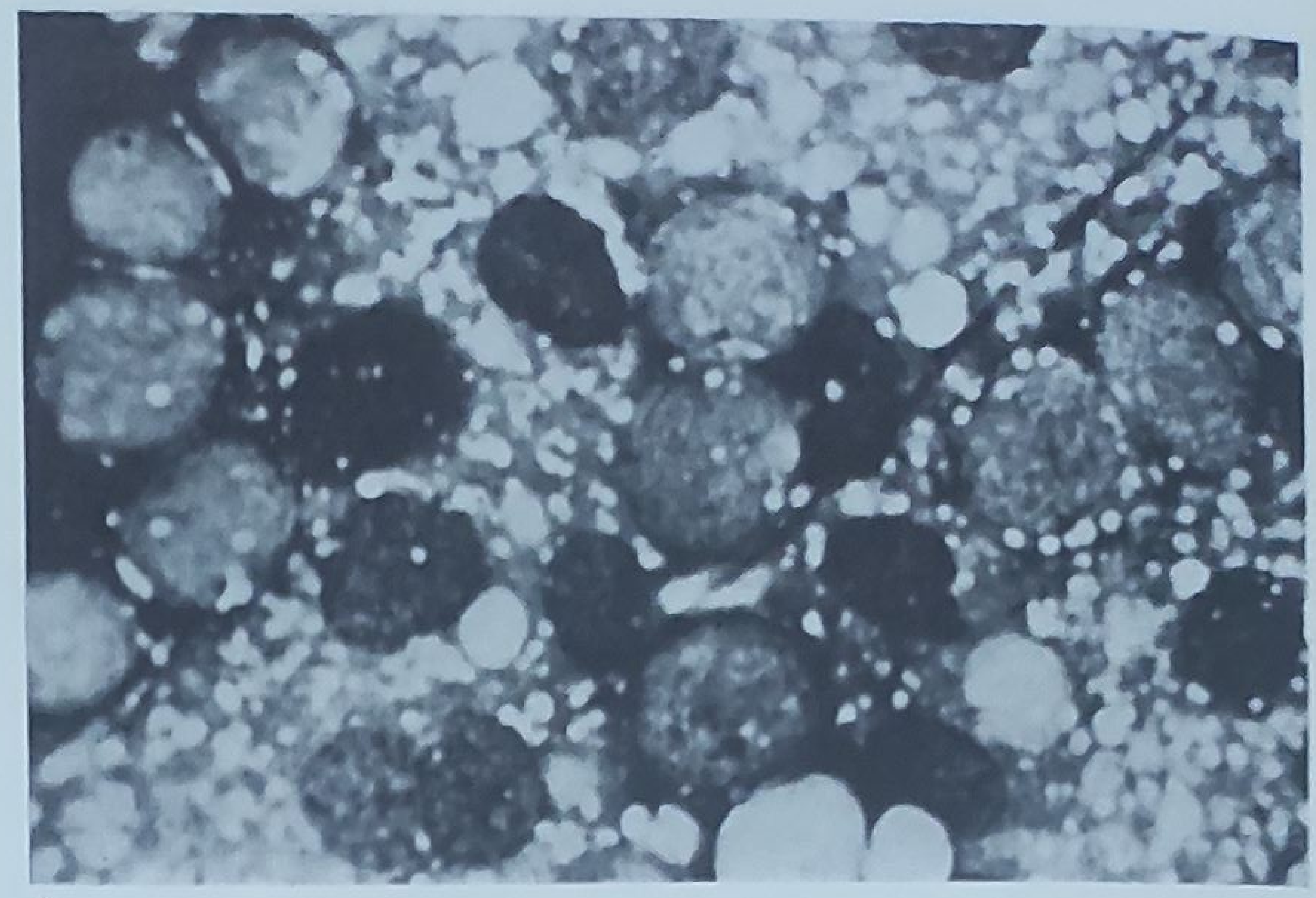


FIG. 191 Idem. Structura fină a nucleului.
▼





▲
FIG. 192 Limfom histiocitar. Vacuolizarea nucleului și citoplasmei.



▲
FIG. 193 Idem. Nuclei liberi într-o masă de citoplasmă hiperbazofilă intens vacuolizată.

FIG. 194 Reticulosarcom cu celule mici. Fibroblaști, hiperplazie conjunctivă.
▼

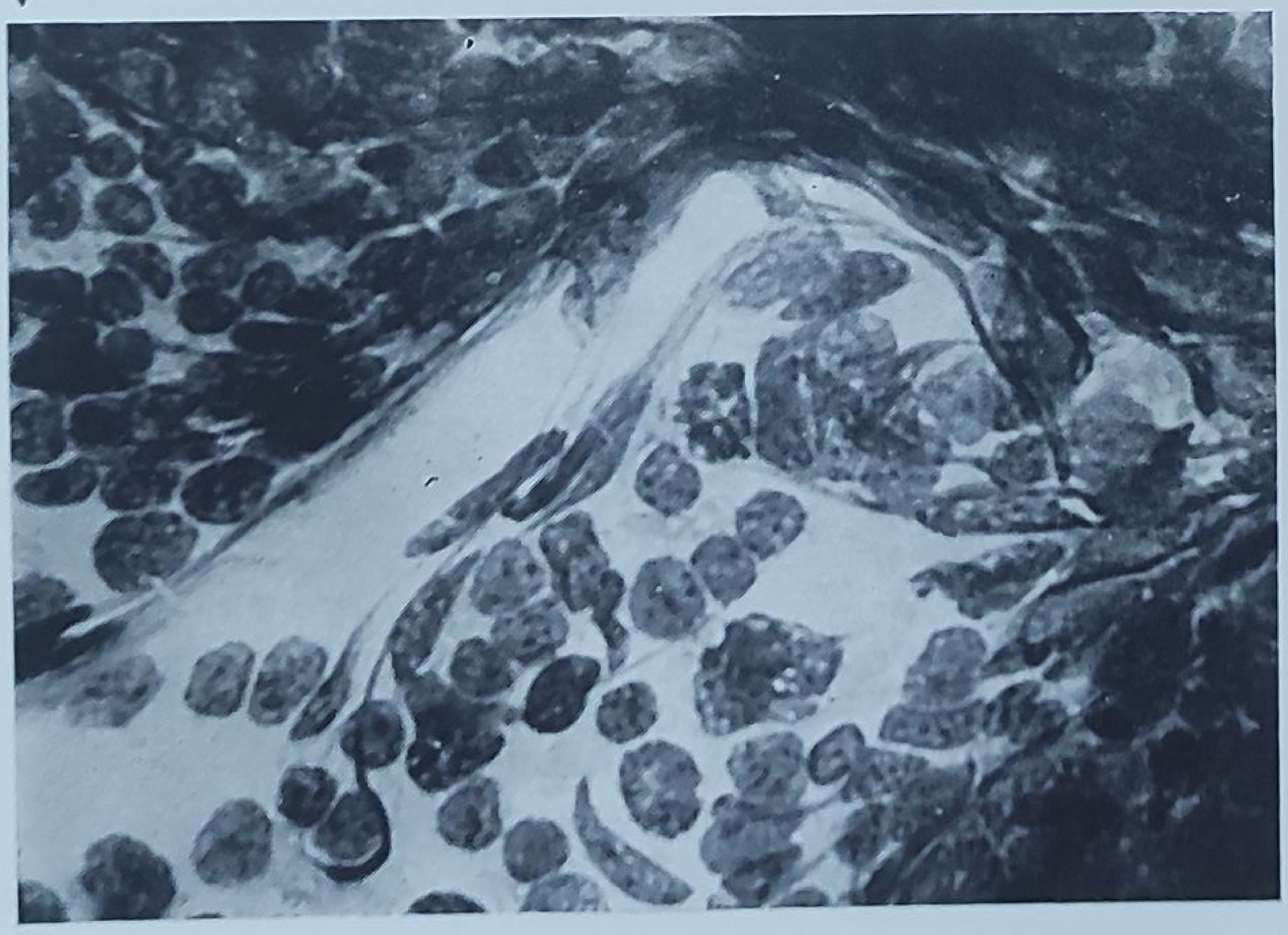
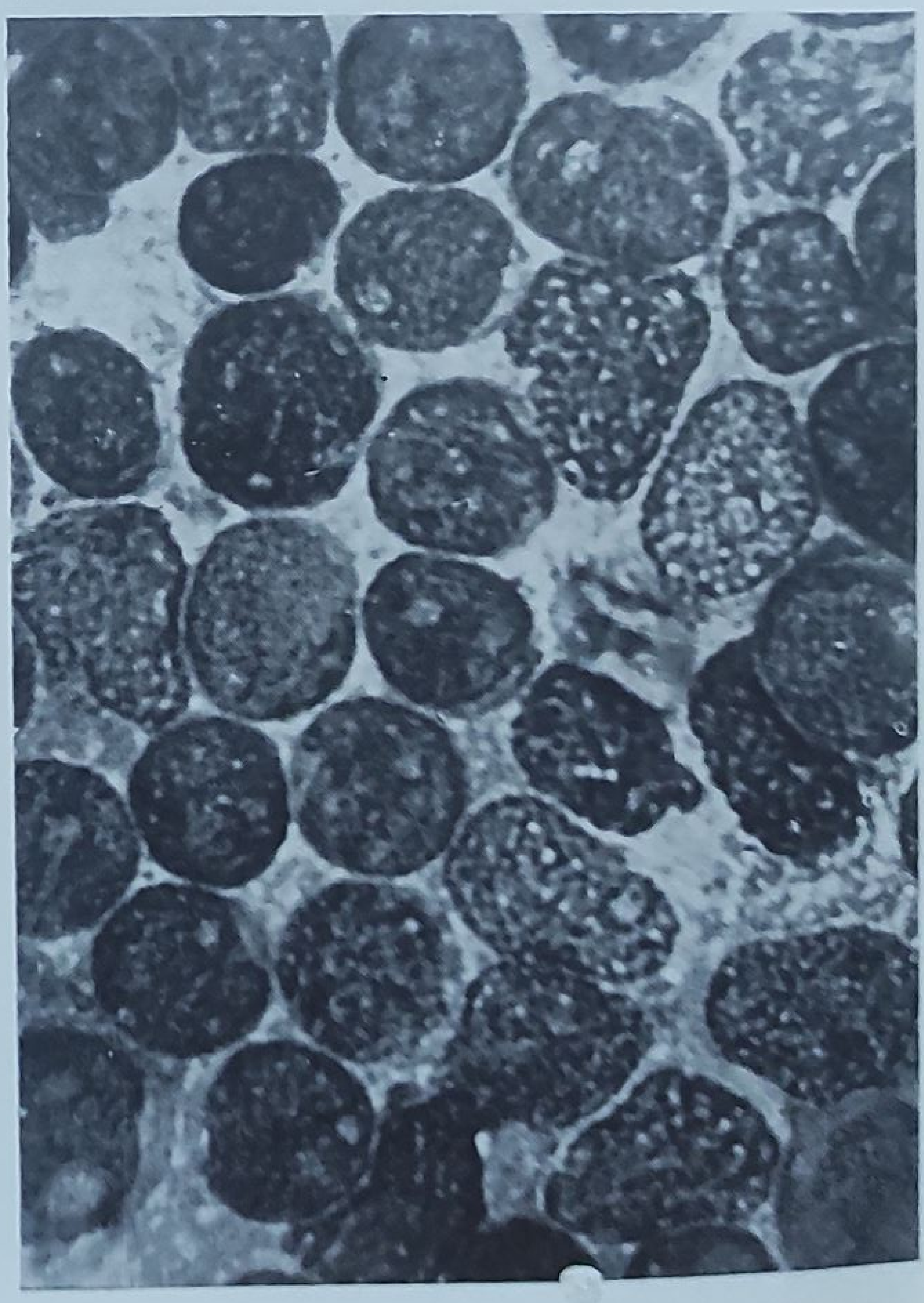
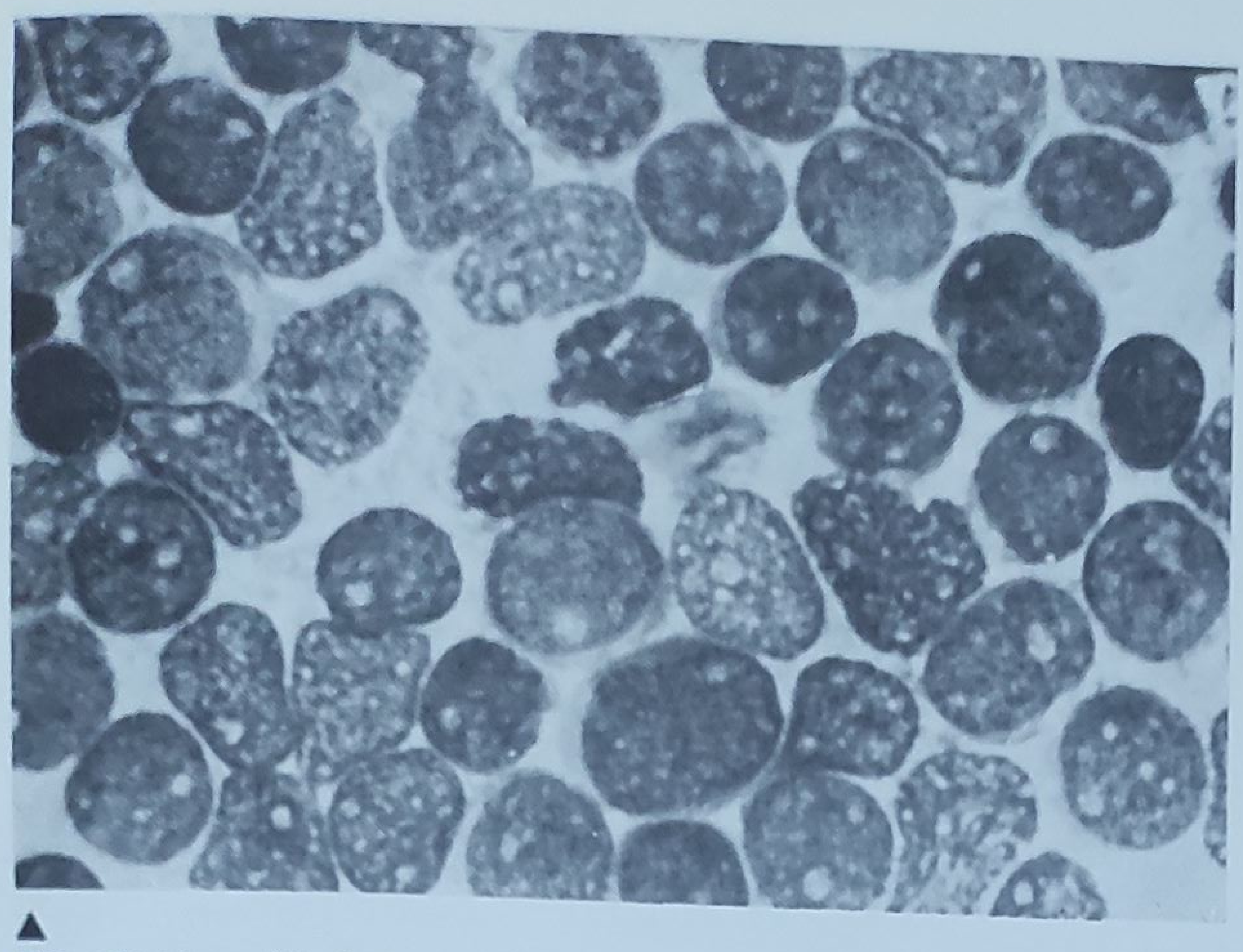


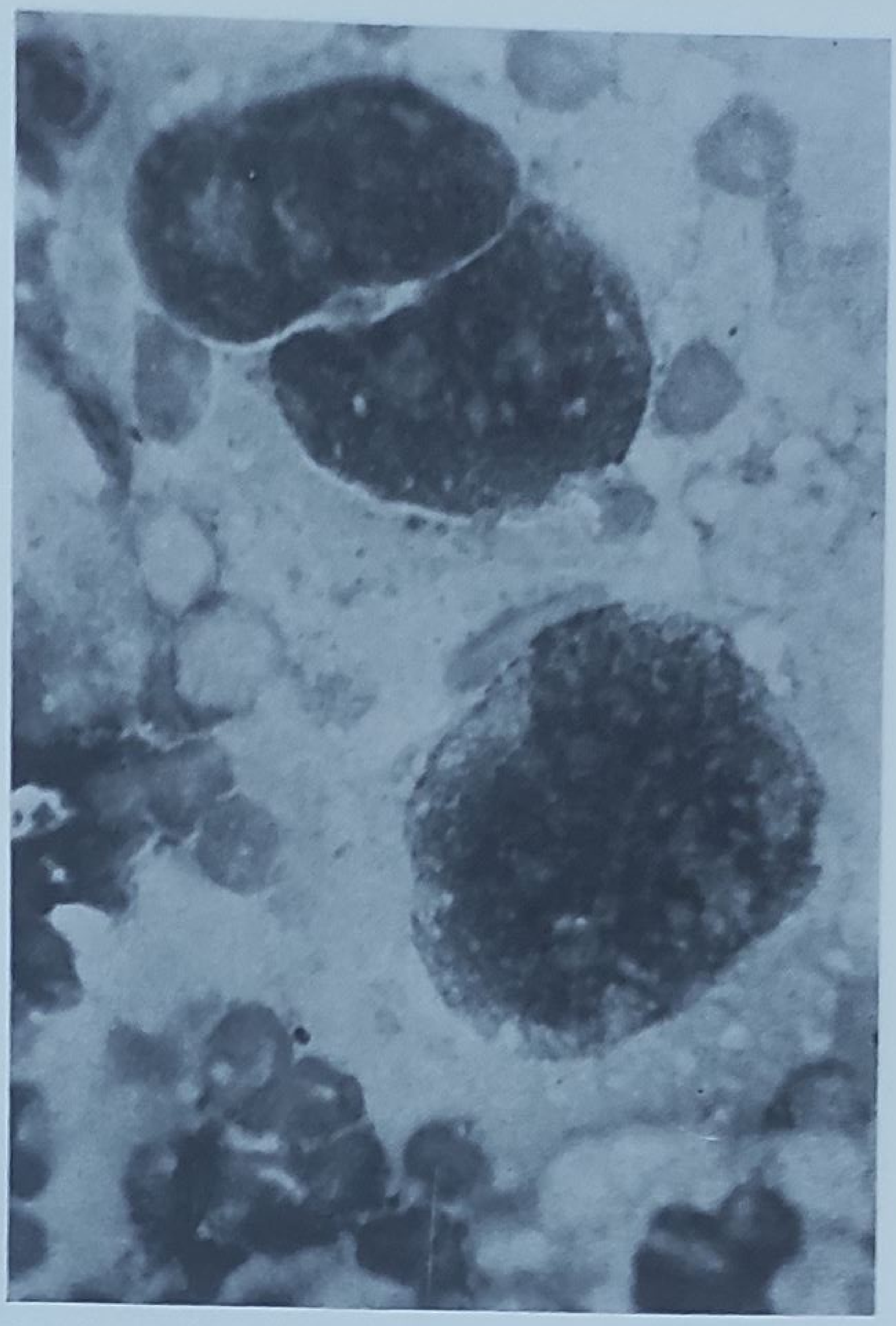
FIG. 195 Limfom histiocitar cu histiocite și hemocitoblaști (?)
▼

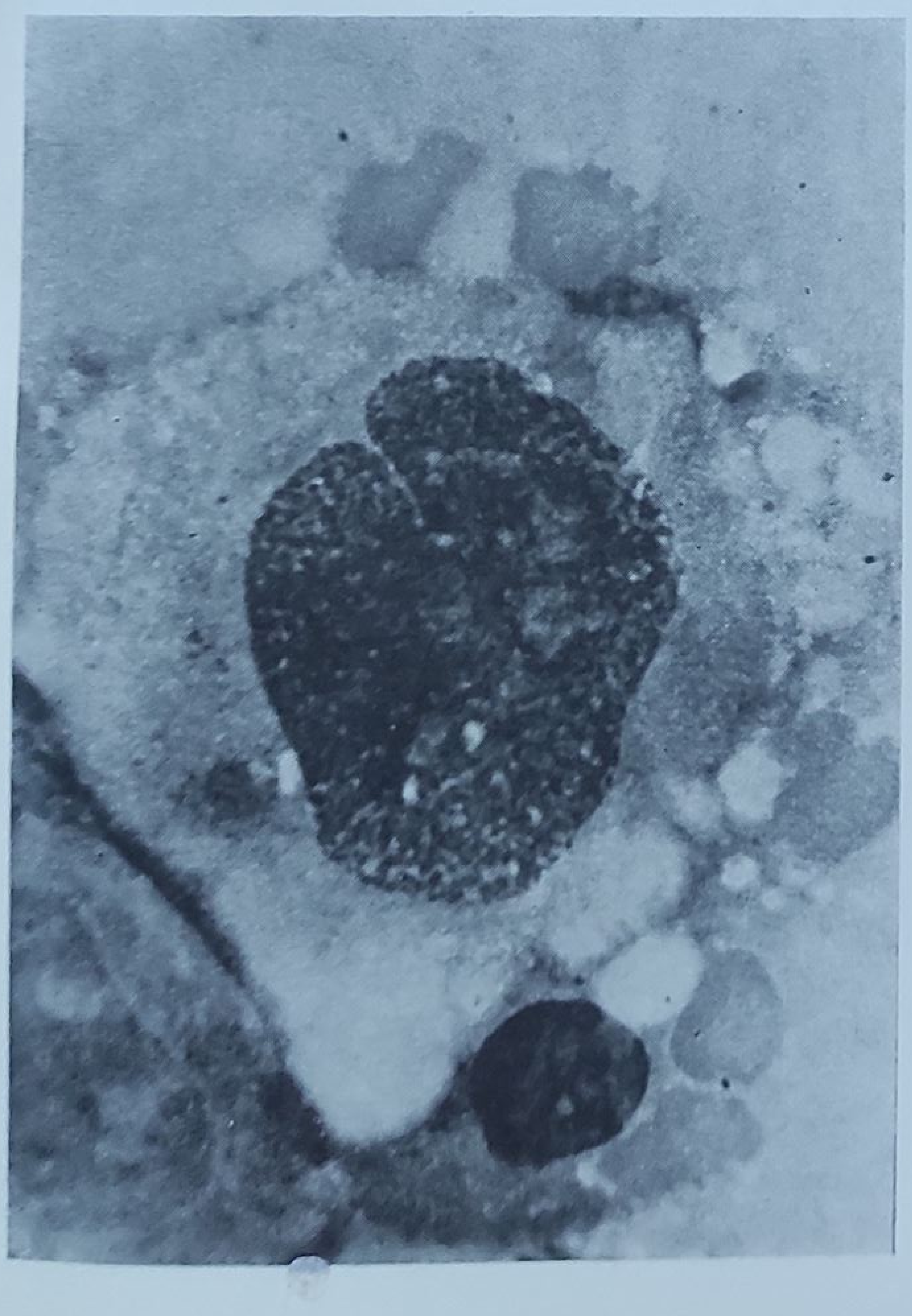




▲
FIG. 196 Idem. Alt cîmp.

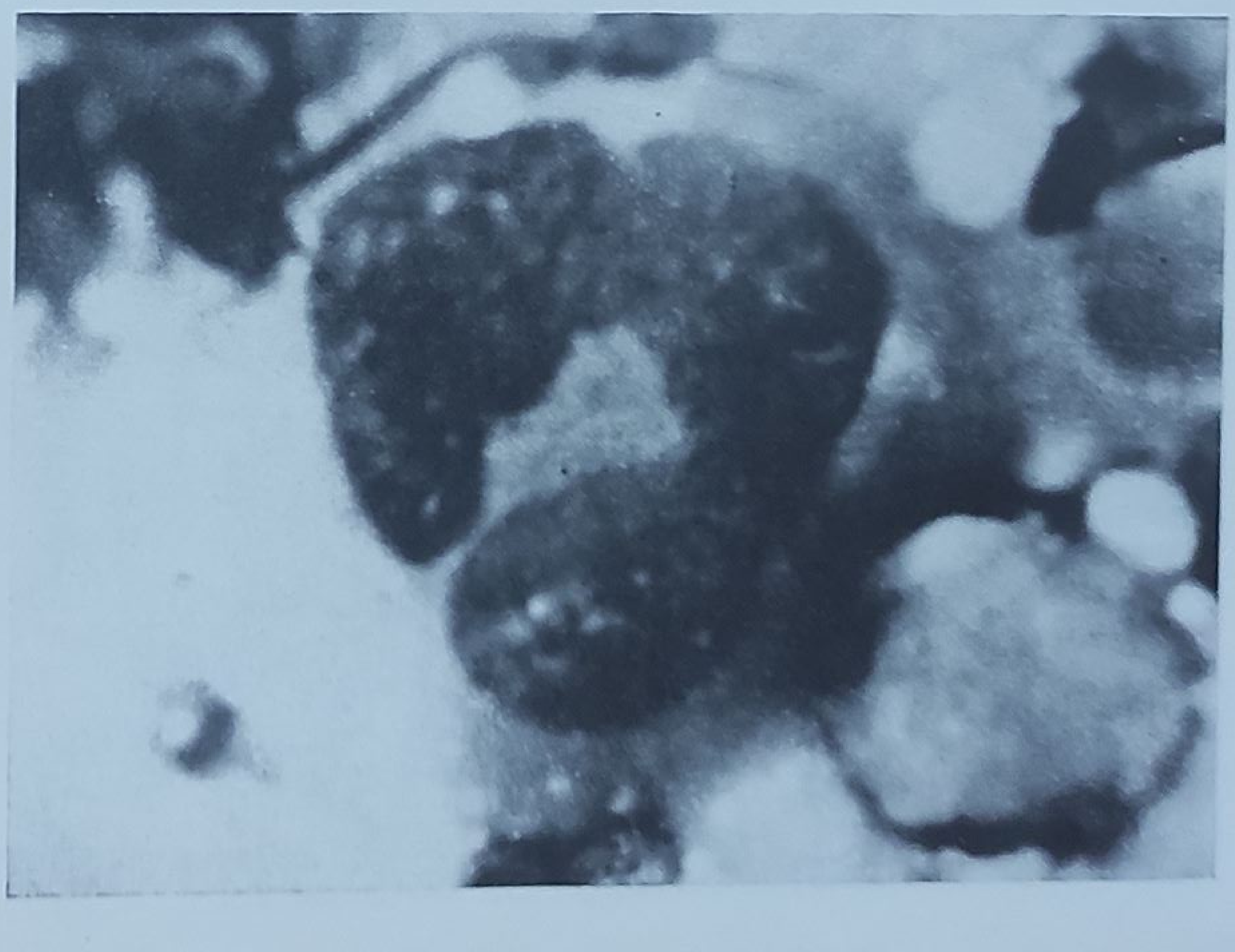
FIG. 197 Limfom histiocitar. Celule histiocitare sarcomatoase cu numeroşi nucleoli atipici. ▶

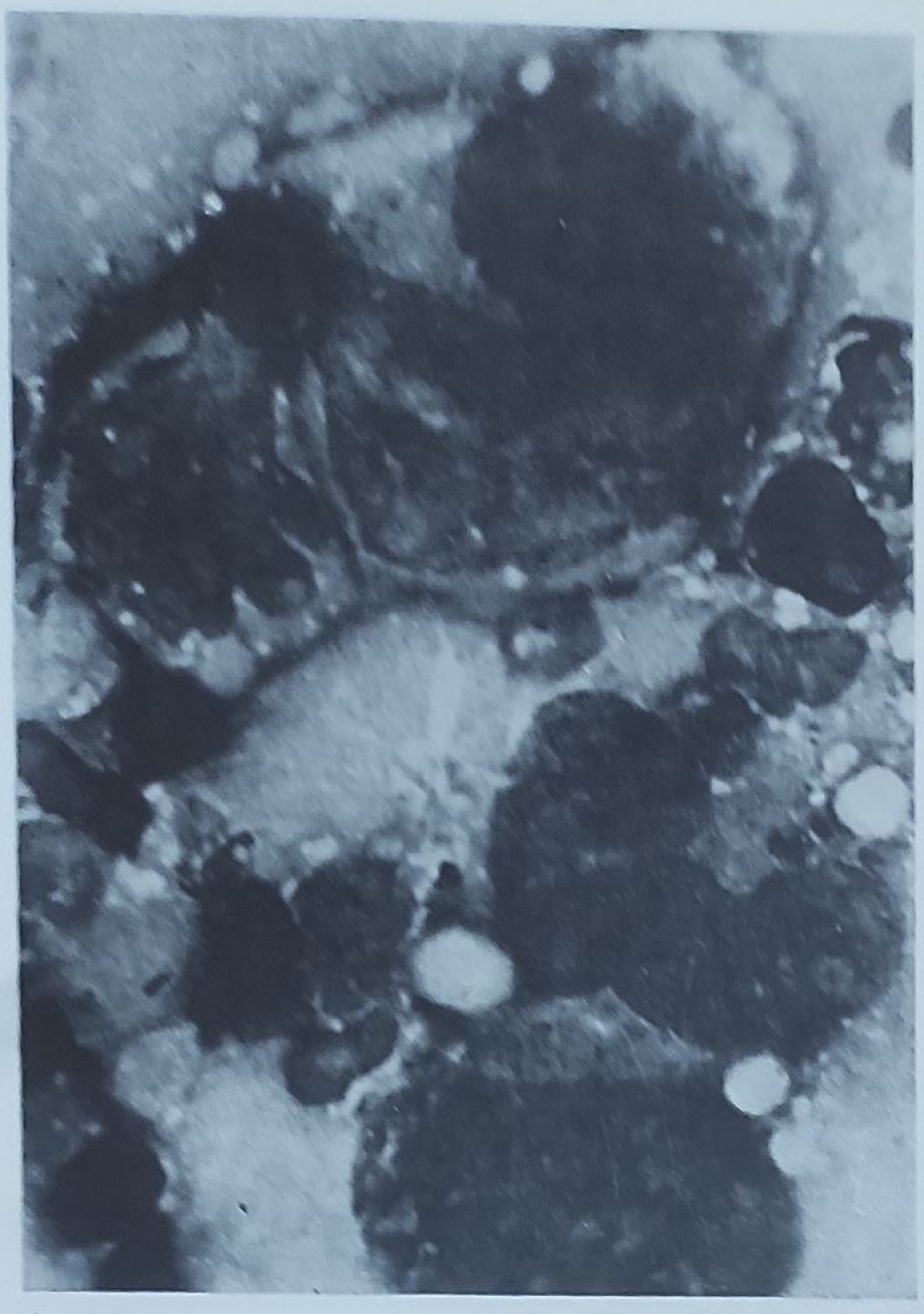




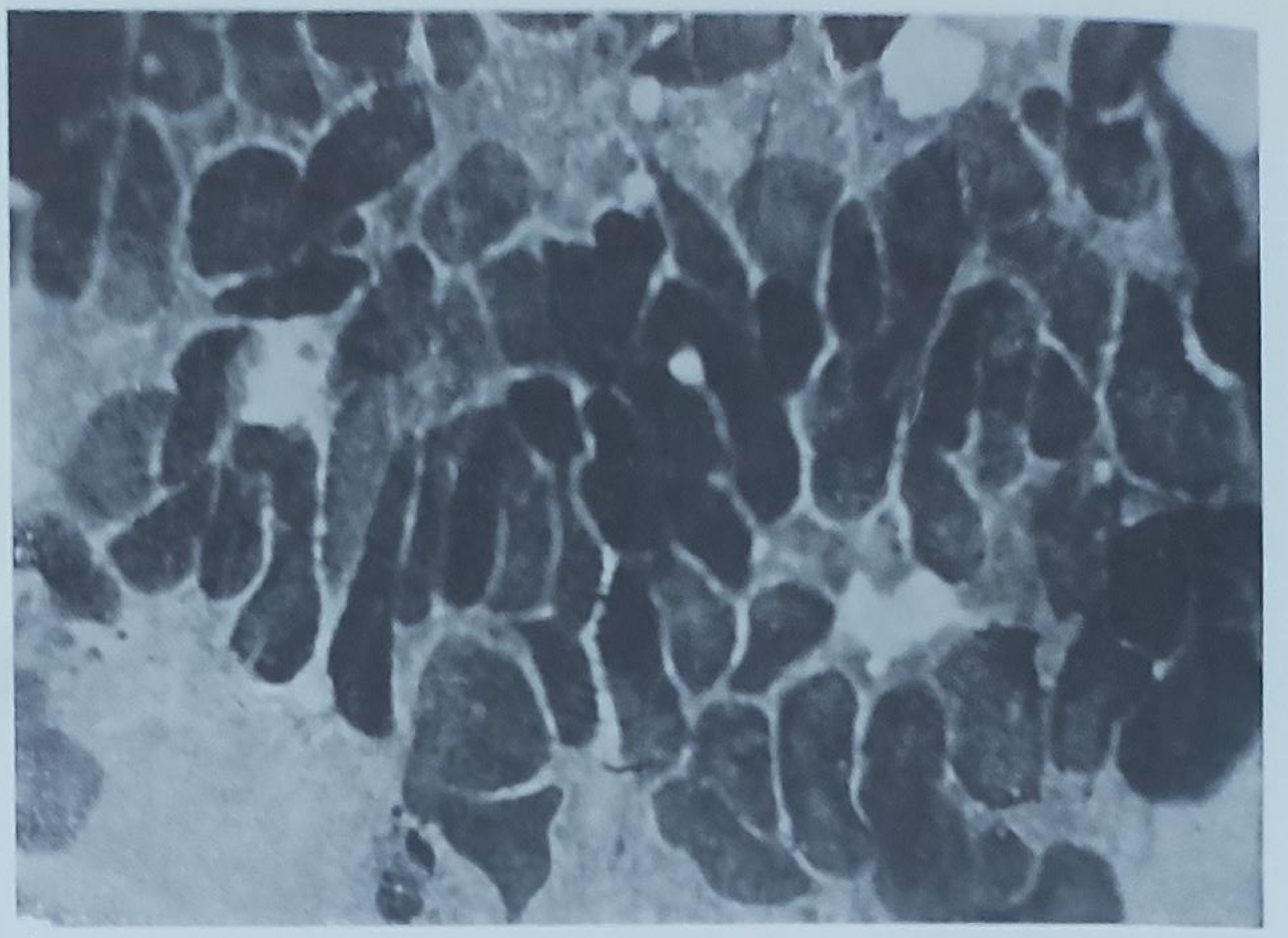
◀ FIG. 198 Idem. Histiocit sarcomatos, nucleu vezicular cu incizură profundă, uneori nucleoli atipici, citoplasmă abundentă cu micro şi macrovacuole.

FIG. 199 Idem. Histiocit sarcomatos, nucleu în potcoavă.
▼





▲
FIG. 200 Limfom histiocitar. Histiocite sarcomatoase cu atipii pronunțate. Celule izolate și în placarde.



▲
FIG. 201 Sarcom retotelial. Sincițiu de celule endoteliale sinusale.

FIG. 203 Reticulolimfosarcom (celularitate mixtă).
▼

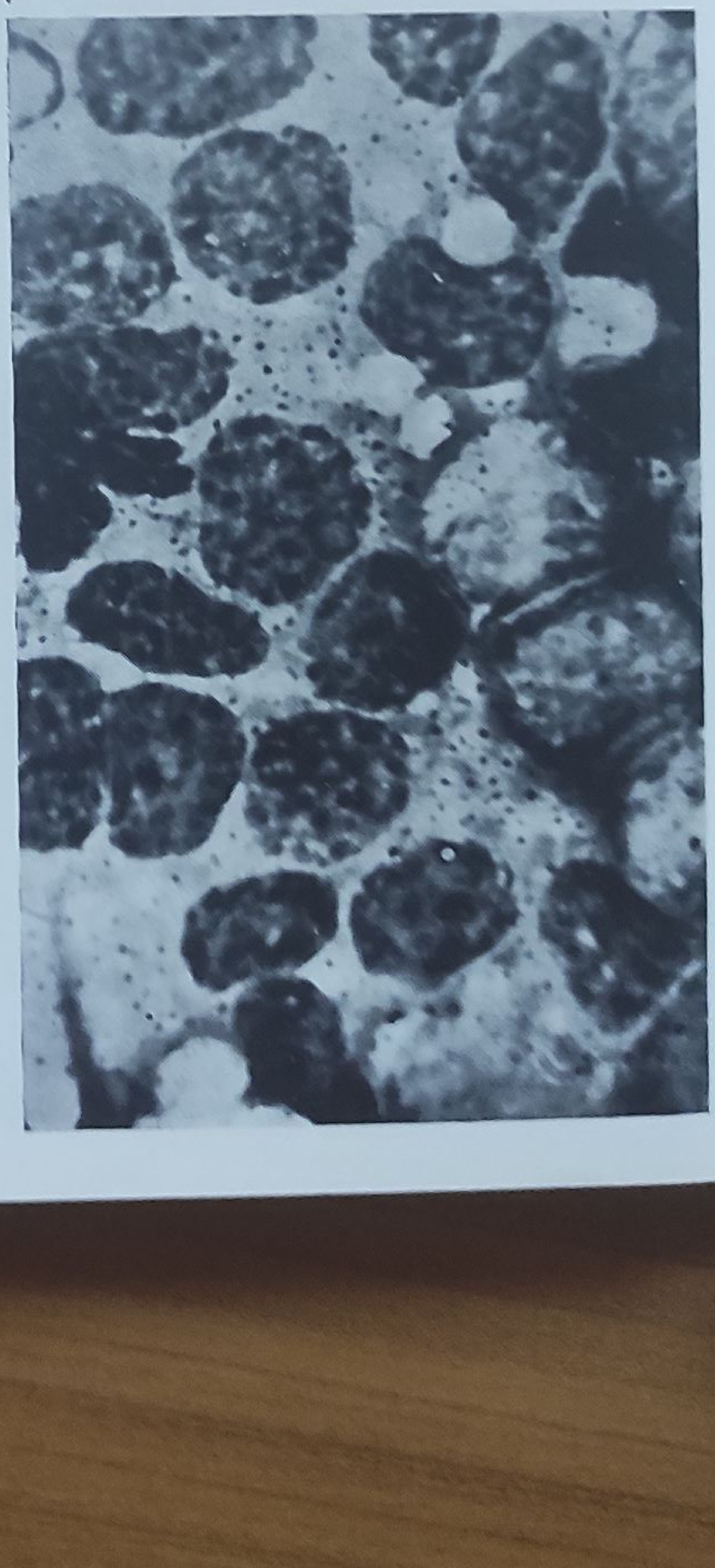
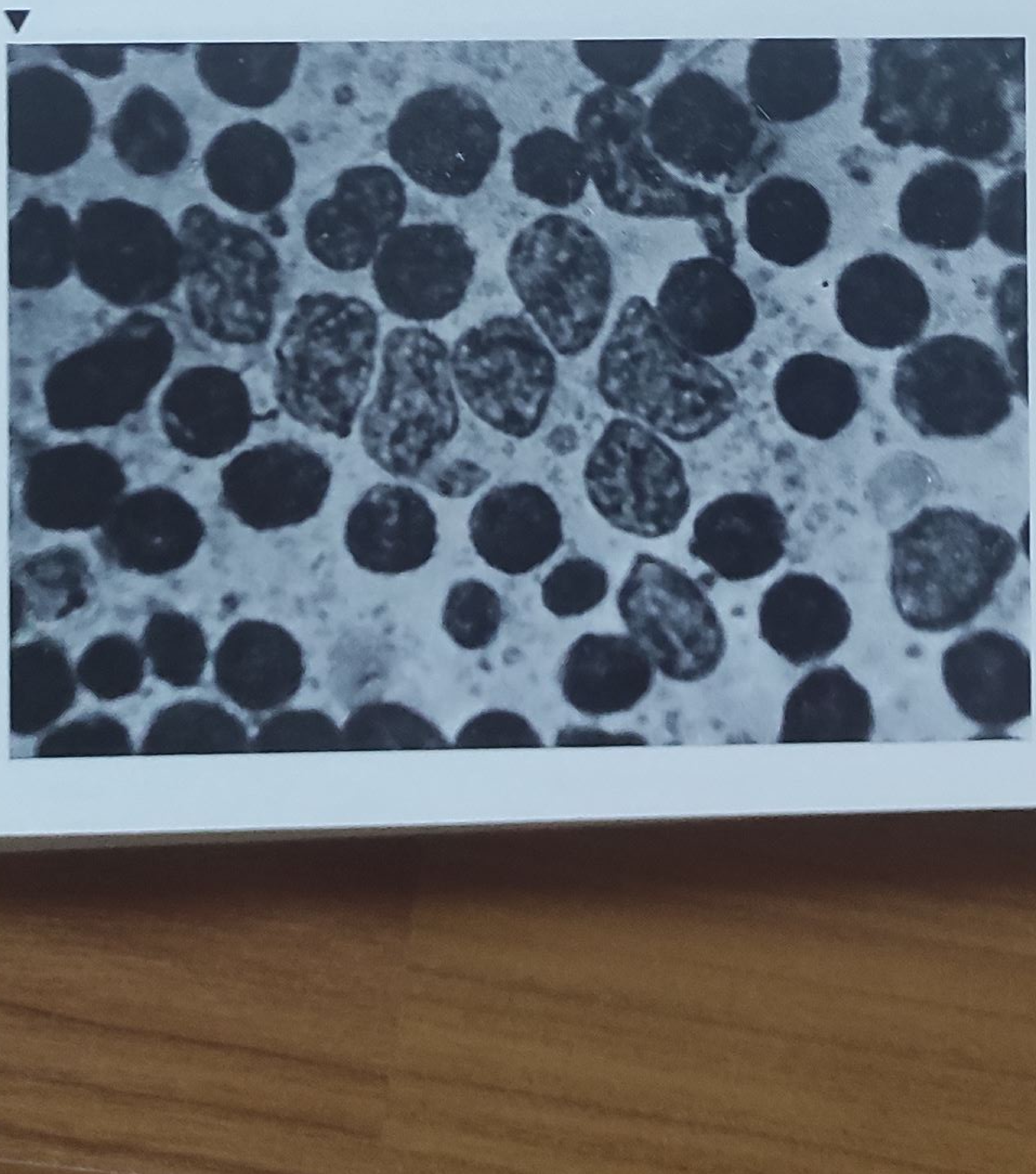
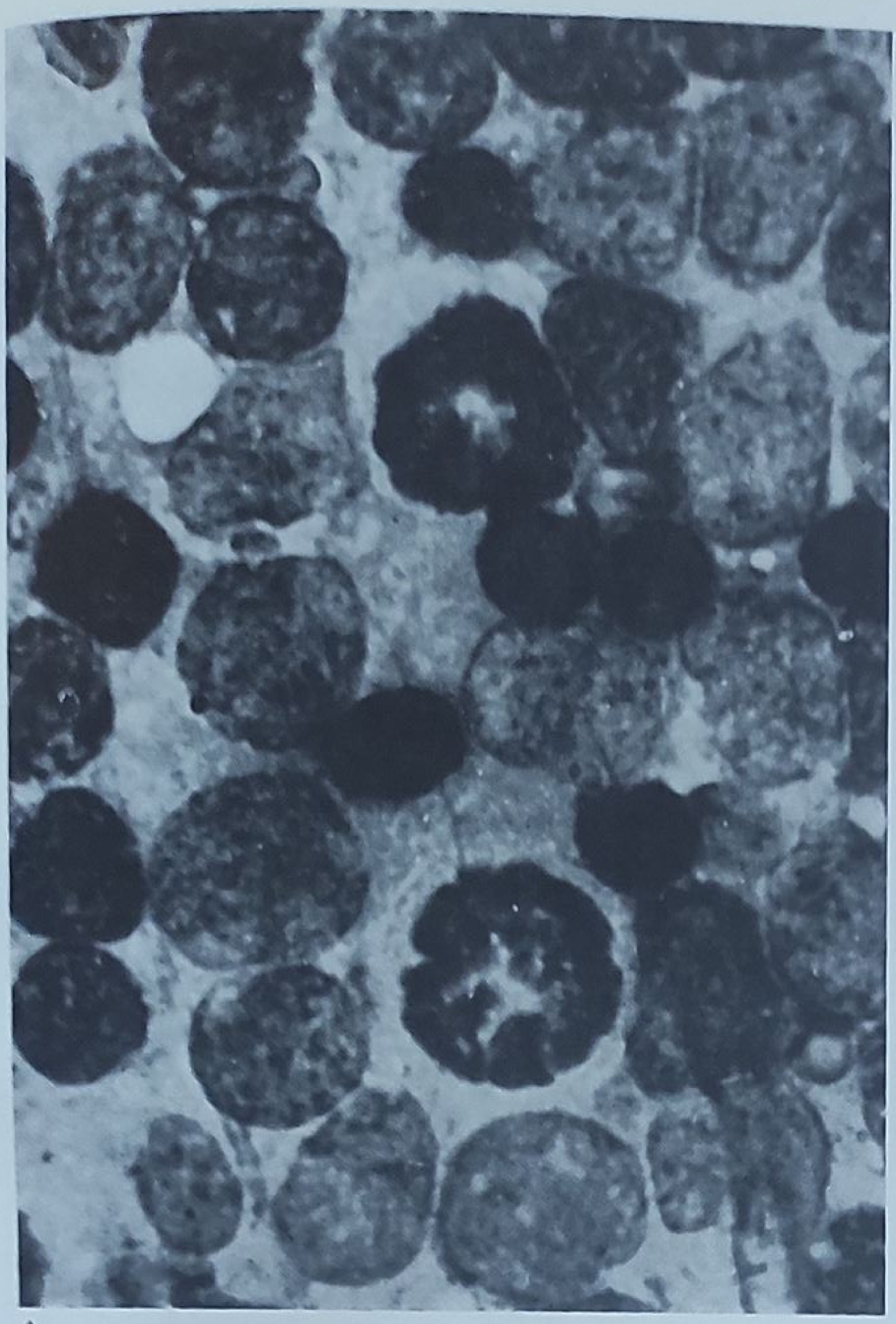
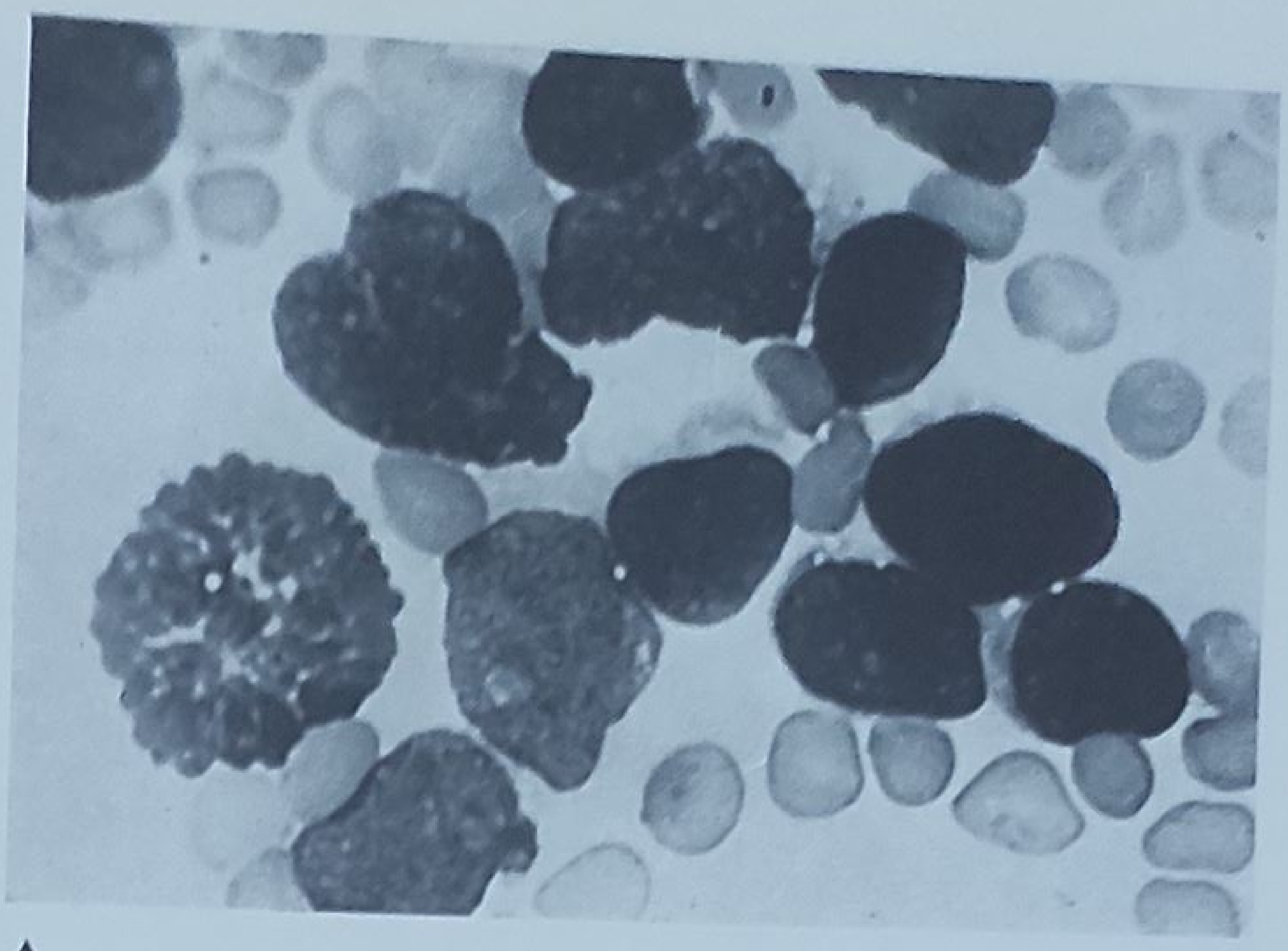


FIG. 202 Limforeticulosarcom (limfom malign cu celularitate mixtă).
▼

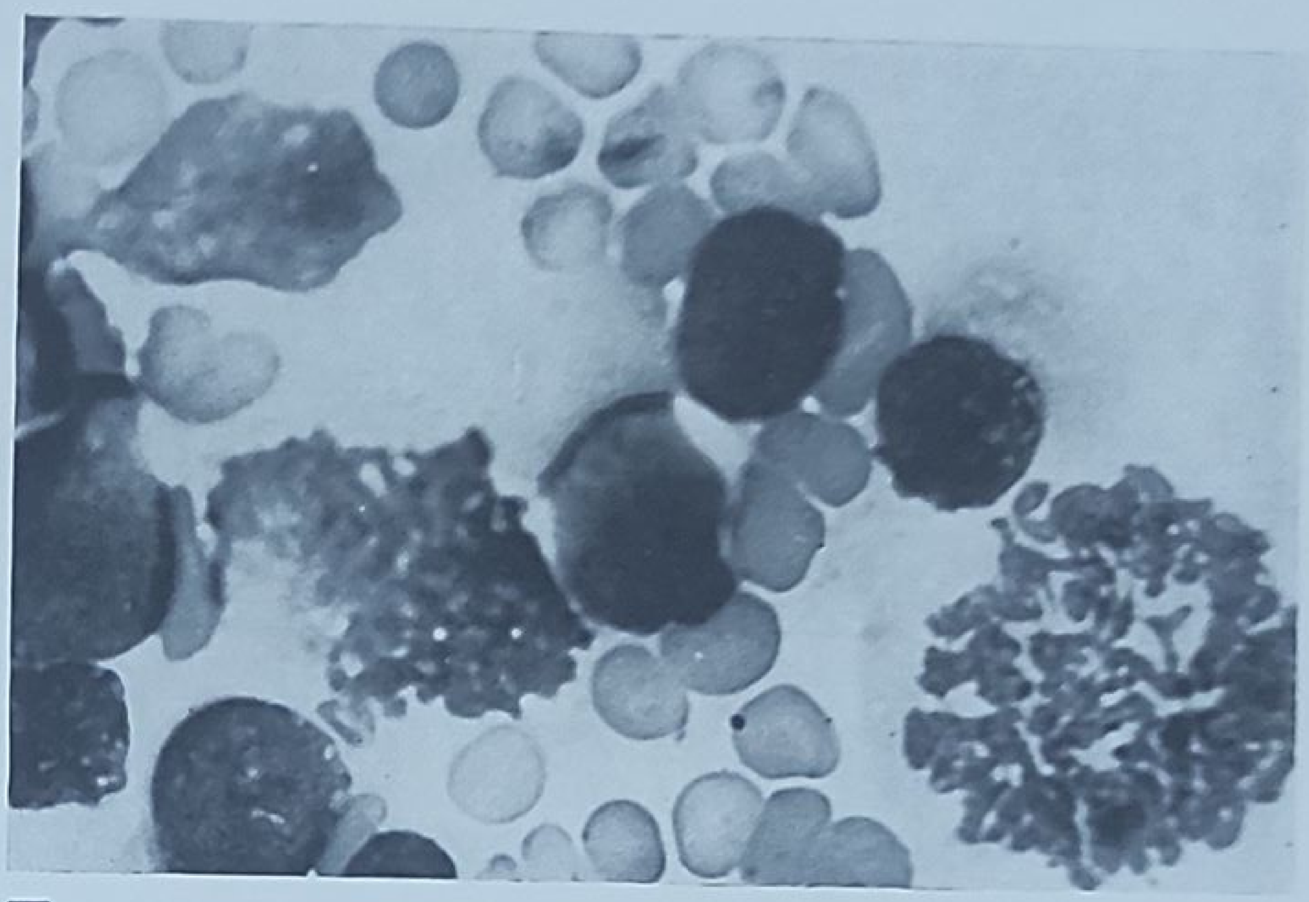




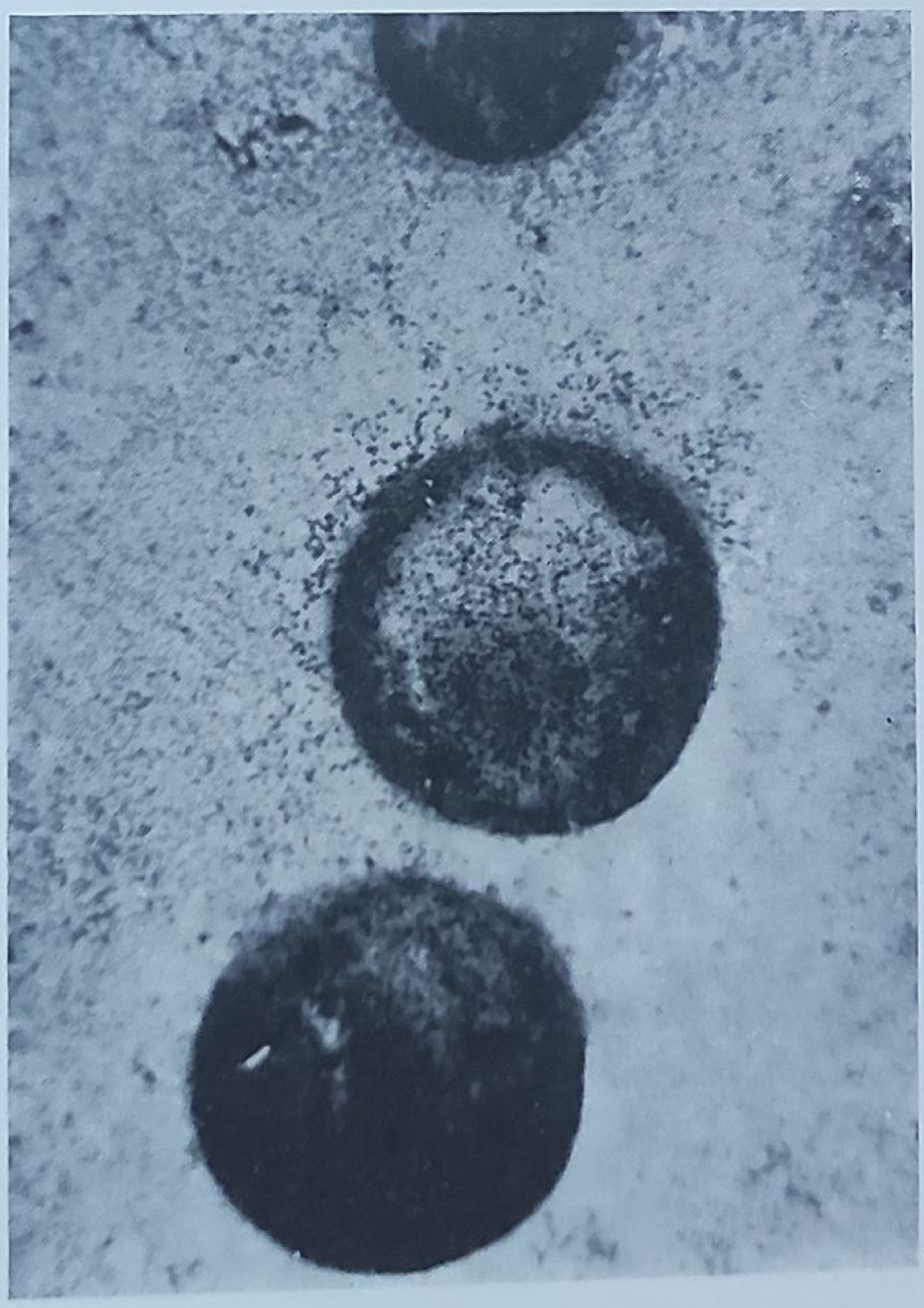
▲
FIG. 204 Reticulo(leuco)-sarcomatoză. Ganglion: celule reticulare, mitoze, cîteva limfocite.



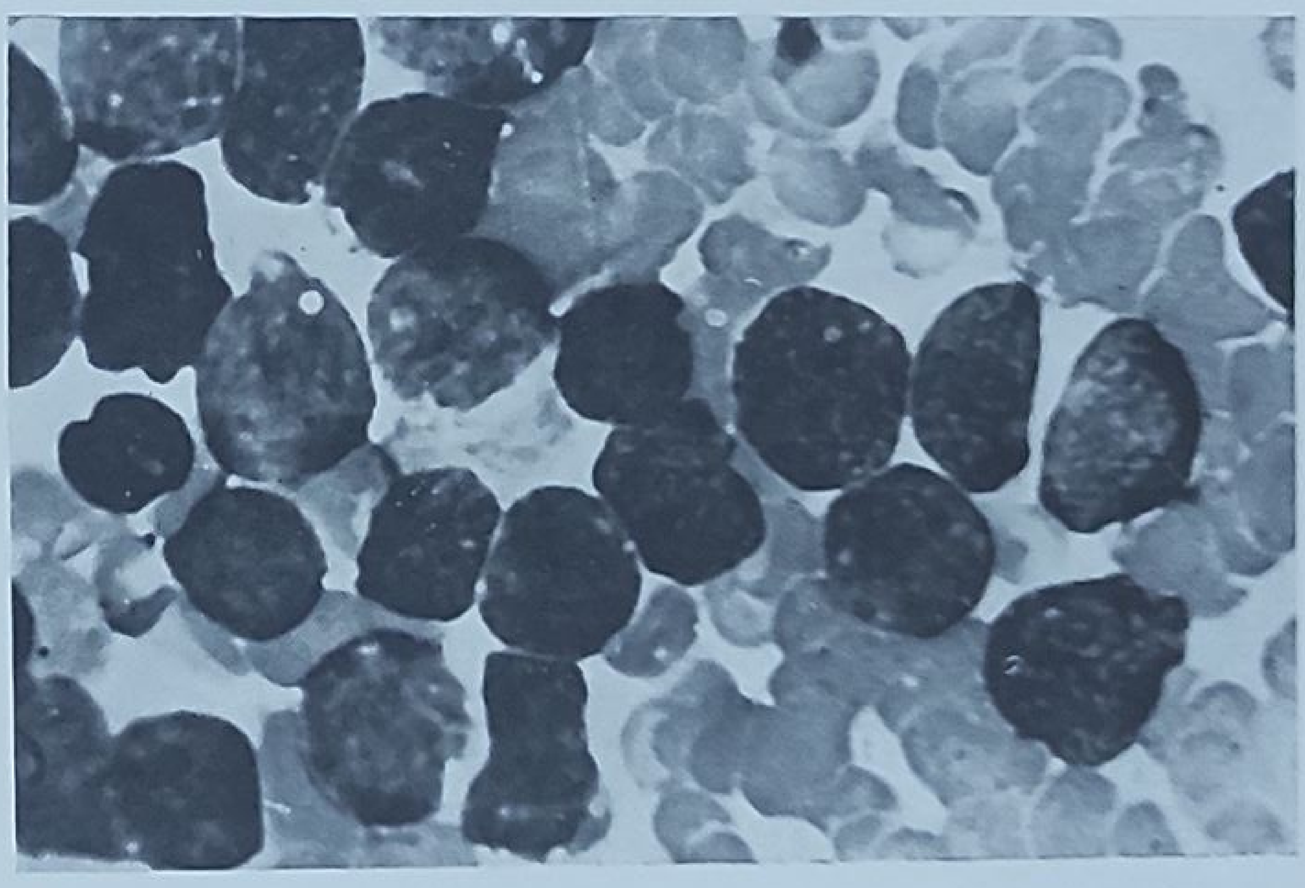
▲
FIG. 205 Idem. Măduvă osoasă.



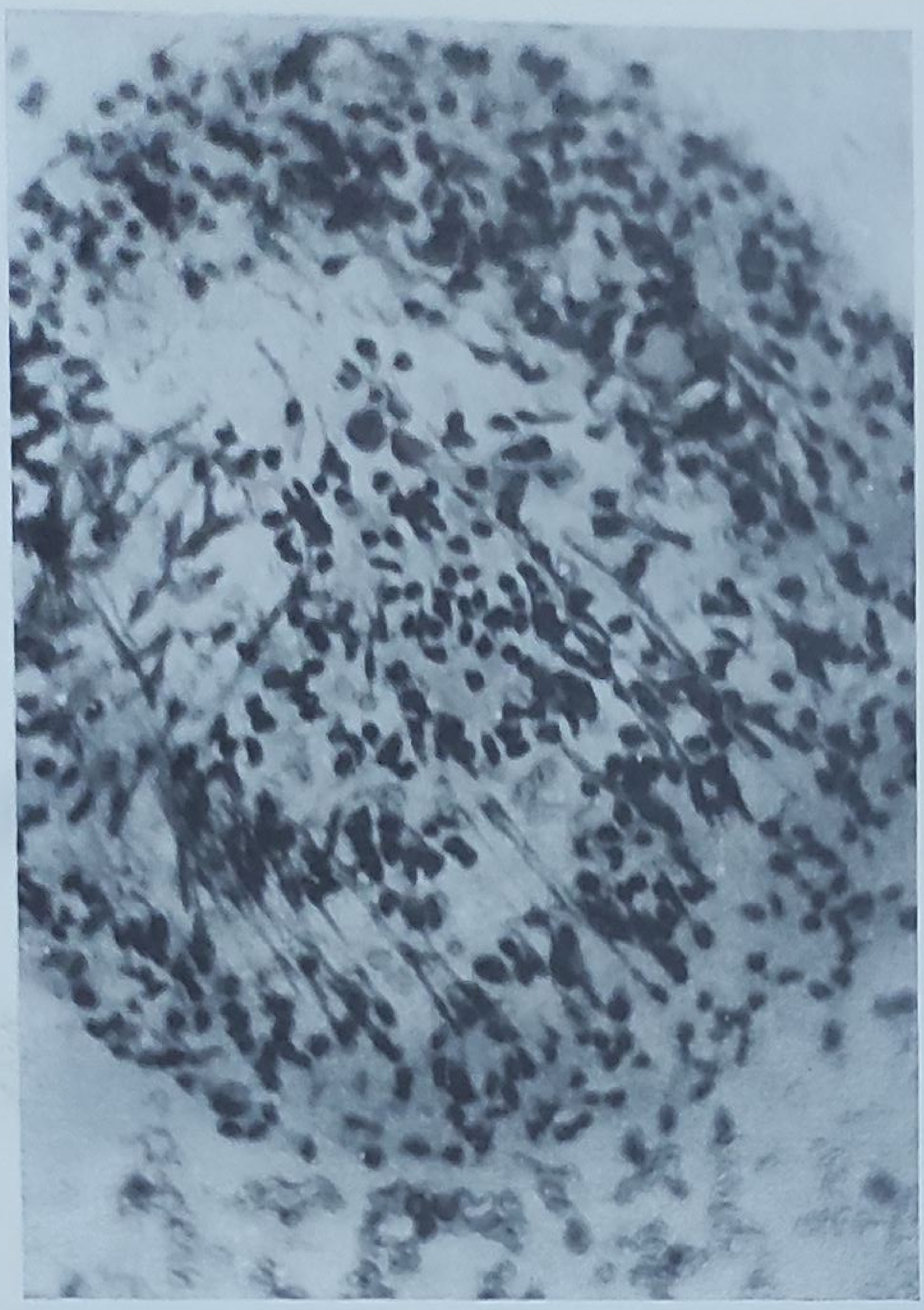
▼
FIG. 206 Idem. Măduvă osoasă, mitoze atipice.



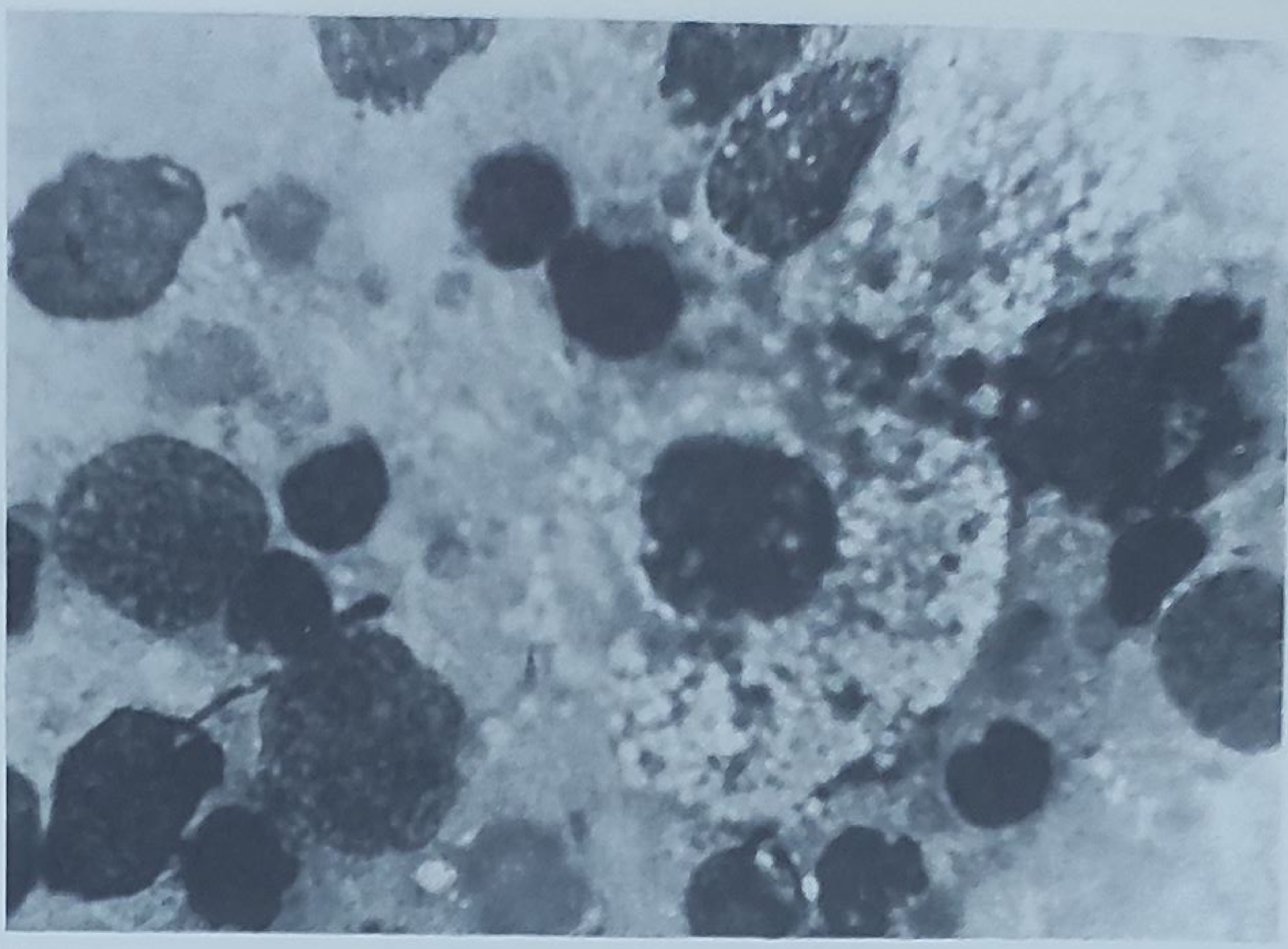
◀ **FIG. 208** Noduli celulari în reticulosarcoame.



▲
FIG. 207 Idem. Tablou periferic.



▲
FIG. 209 Nodul celular sarcomatos asemănător unui folicul limfatic (frotiu).



▲
FIG. 210 Celulă reticulară (macrofag) degenerată.

FIG. 211 Celulă macrofagă în limfosarcom.
▼

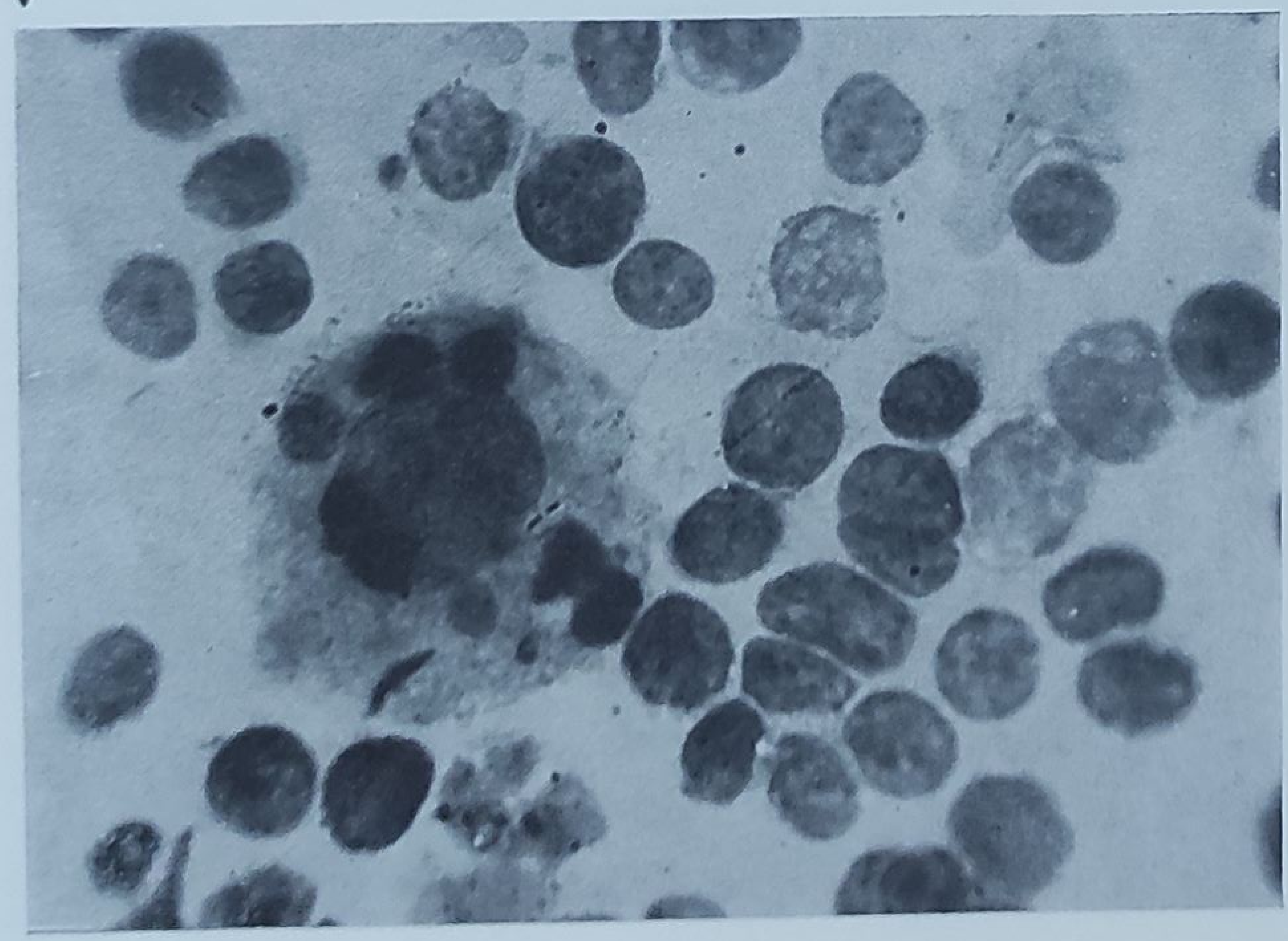
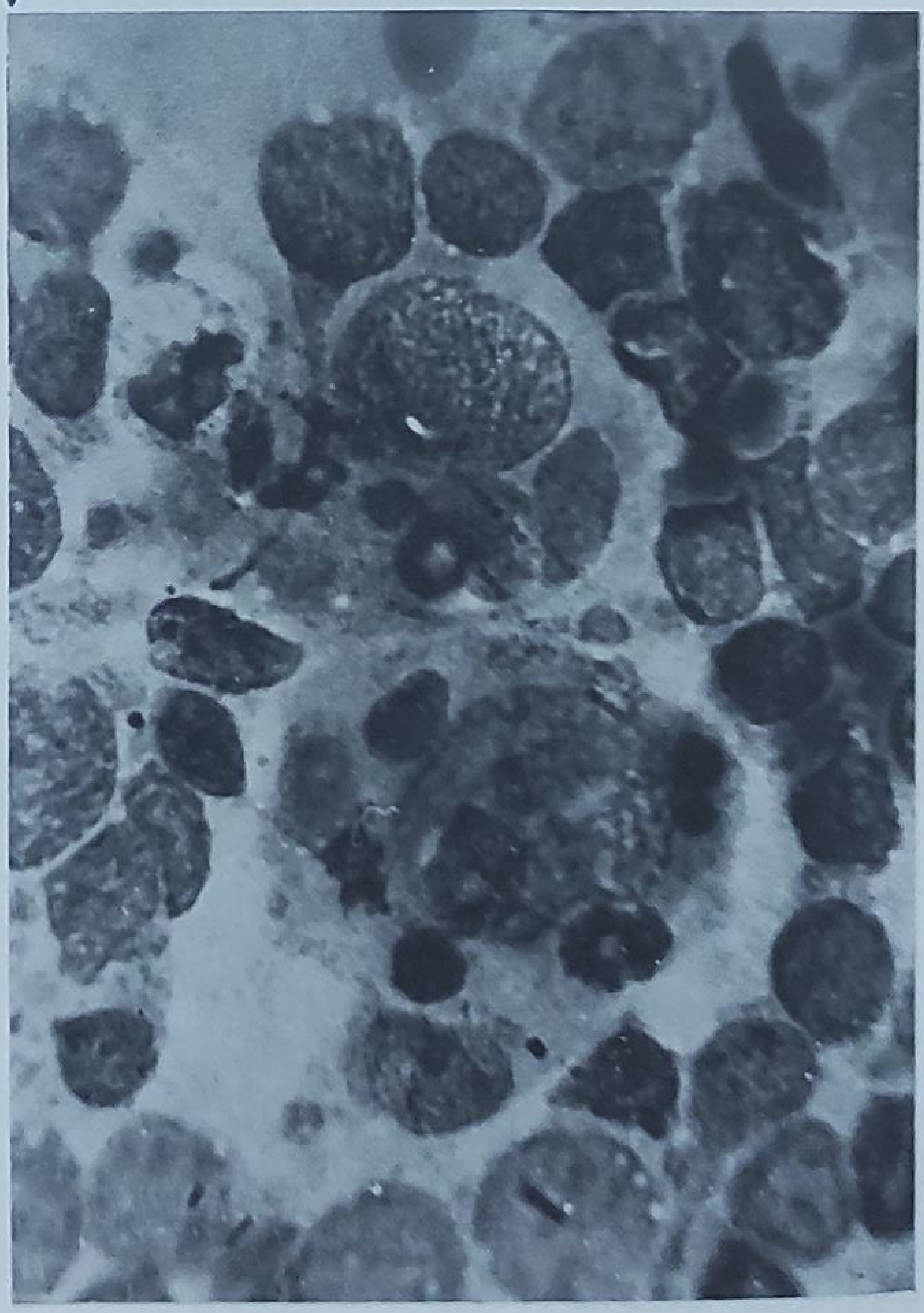


FIG. 212 Celule macrofage în reticulosarcom.
▼



limfatică este mai polimorfă; limfoblaştii însă nu se deosebesc prea mult ca structură, de limfoblaştii leucemici din măduva osoasă.

În limfoblastosarcom, limfoblaştii, inegali ca formă, rotunzi sau ovalari şi de dimensiuni diferite (mari, mijlocii, mici) sînt în genere mai mari ca în leucemiile acute limfoblastice; citoplasma este bazofilă, uneori cu mici vacuole. Indiferent de mărimea celulei, nucleul are reţeaua de cromatină foarte fină dar densă, ceea ce îi dă un aspect omogen, uniform. Majoritatea nucleilor conţin unul sau mai mulţi nucleoli mici albaştri.

Mitozele atipice sînt mult mai frecvente ca în celelalte limfoame maligne. Limfocitele adulte sînt şi ele prezente pe frotiu. Cu toate aceste caractere morfologice, diferenţierea faţă de leucemia acută limfoblastică nu este întotdeauna uşor de făcut (Fig. 186, 187, 188).

Reticulosarcoamele prezintă cea mai mare varietate de celule dintre toate sarcoamele ganglionare. Populaţia celulară este constituită predominant din celule reticulare patologice, restul elementelor — limfocite, plasmocite — fiind foarte rare sau absente. Din punct de vedere clinic, au evoluţia cea mai nefavorabilă, chiar în lipsa metaplaziei din măduvă. Se descriu mai multe tipuri de adenograme (Fig. 201—224).

Primul tip este acela cu conţinut bogat în celule reticulare mari, cu citoplasmă abundentă, cu conturul neprecis. Nucleul are o structură grosolană, grunji de cromatină compacţi, conţine un nucleol albastru de obicei unic sau mai mulţi nucleoli de dimensiuni mici; culoarea lor este albastru intens. În nucleu se pun uneori în evidenţă şi vacuole de dimensiuni mari. Aceste celule reticulare sarcomatoase sînt izolate, uneori grupate sub formă de placarde (Fig. 189, 190). Alteori nucleii au o structură mai puţin compactă, cromatina fin structurată, aproape punctiformă, dispersată uniform pe întreaga suprafaţă a nucleului. Nu se observă nucleoli. Protoplasma laxă, abundentă, albastră cenuşie, conţine adesea mici vacuole. Celula, în întregime, dar mai ales nucleul, are un aspect spongios, asemănător unui burete (Fig. 191).

În unele forme de reticulosarcoame, celulele reticulare sînt slab diferenţiate. Majoritatea sînt rotunde, cu o structură reticulară a nucleului, cu reţeaua de cromatină strînsă şi foarte încărcate cu mici vacuole. Nu se distinge citoplasma care formează o masă inomogenă, vacuolizată (Fig. 192).

Există cazuri în care reticulosarcoamele, ca şi alte limfoame maligne dealtfel, sînt însoţite de hiperglobulinemie. Frotiul ganglionar, în astfel de cazuri, se remarcă printr-un fond granulat, intens bazofil, format din revărsarea citoplasmei care conţine numeroase vacuole mari, unde se disting nucleii slab coloraţi ai celulelor reticulare. Probabil sînt clone de celule secretante (Fig. 193).

Un alt aspect care se întîlneşte cu o frecvenţă mai crescută în sarcoamele reticulare este reacţia fibroasă conjunctivă, explicabilă prin secreţia crescută de reticulină a celulelor reticulare (Fig. 194). Acelaşi fenomen l-am întîlnit şi la limfomul gigantofolicular, în faza finală de hiperplazie reticulară sub forma unei reţele dense de fibre reticulare, reţea colorată în negru prin impregnaţie argentică (Fig. 166). Mai rar pot fi întîlnite în frotiu şi fragmente de vase capilare (Fig. 165).

Există uneori cazuri de limfoame maligne în care populaţia celulară care domină în frotiu are toate caracterele hemocitoblastului (celulei orientate) (Fig. 195, 196). Este greu să decizi dacă originea acestei celule este limfatică sau dacă este o formă sub care apare proliferarea celulei reticulare. Ca structură se deosebesc de celulele reticulare printr-un nucleu mai puţin reticulat, cu reţeaua de cromatină mai densă şi forma rotundă. Citoplasma bazofilă, limitată de cele mai multe ori la o bandă îngustă care îmbracă aproape întotdeauna complet nucleul este bine vizibilă în hemocitoblaşti, în timp ce — în celulele reticulare — de multe ori lipseşte. Deosebirea între aceste două tipuri de celule este posibilă pe frotiurile provenite din puncţie dar este dificilă, dacă nu chiar imposibilă, în secţiunile histologice. Credem că aceste sarcoame ganglionare — hemocitoblastice — fac parte dintre limfoamele maligne cu celule nediferenţiate. La fel se întîmplă şi în aşa-zisele *sarcoame histiocitare* (histioblastice) în care celula patologică este histiocitul modificat sarcomatos, cu dimensiuni mult mai mari ca celula normală. Histiociţii se disting uşor pe frotiu unde apar ca celule reticulare mari (între 30—60 μ sau peste), cu o citoplasmă abundentă, cenuşie sau albăstruie (dacă este mai tînăr, citoplasma are o bazofilie mai pronunţată), un nucleu bogat în nucleoli, care ocupă o mare parte din suprafaţa celulei şi prezintă cele mai variate monstruozităţi (Fig. 197, 198, 199, 200).

În sarcoamele histiocitare (histioblastice) am întîlnit, pe frotiul din punctatele ganglionare, conglomerate celulare ca în limfadenopatiile inflamatorii sau în boala Hodgkin: aglomerări nodulare de limfocite, celule reticulare înconjurate de celule tumorale sarcomatoase (Pl. VII).

Procesul tumoral sarcomatos poate pleca şi de la celulele endoteliale care căptuşesc sinusurile, celule mai alungite, cu o structură mai omogenă a nucleului. Aşezate una lîngă alta, ele realizează şi în frotiuri adevărate sinciţii caracteristice formei denumită *retotelsarcom* (Fig. 201).

În limfo—sau reticulosarcom predomină una din cele două populaţii celulare — limfocitară sau reticulară — cu subtipurile citologice care au fost descrise. Există forme cu celularitate mixtă denumite *limforeticulosarcom* (Fig. 202) sau *reticulolimfosarcom* (Fig. 203), după celulele care se găsesc

în majoritate. Nu au o prea mare importanță decît în măsura în care se poate presupune că sînt forme unde două clone celulare diferite sînt interesate în procesul neoproliferativ.

Un tablou hematologic interesant care se situează între sarcoamele ganglionare și leucemii este acela dat de extinderea procesului sarcomatos la măduva hematopoietică și invadarea periferiei de către celulele reticulare maligne. Este un proces similar leucemiilor acute ca extindere, manifestări clinice și hematologice. Dacă metaplazia de la nivelul măduvei și invazia sanguină sînt prezente de la început, diferențierea de leucemiile acute se face foarte greu. Doar aspectul tumoral al ganglionilor și caracterul nediferențiat sau slab diferențiat al celulelor (mai multe reticulare decît blastice), servesc ca elemente de orientare. Cînd generalizarea procesului tumoral survine mai tîrziu, în cursul evoluției, deosebirea de leucemiile acute se face cu ușurință. Din punct de vedere citologic, de cele mai adeseori, avem de-a face cu celule reticulare — *reticulosarcomatoză* — și mai rar cu celule de tip blastic (limfoblastic) — *leucosarcomatoză*. Nimic nu lasă să se întrevadă, de la început, dacă o limfadenopatie tumorală sarcomatoasă, aparent localizată la un singur ganglion sau grup ganglionar, este într-adevăr limitată numai la ganglion, dacă se va generaliza rapid sau într-un timp mai îndelungat. Acest proces de extindere leucemică a fost observat adeseori la bolnavi, în împrejurări diferite: într-un caz de limfosarcom limfoblastic, cu localizarea ganglionară unică, cu măduva hematopoietică indemnă, cu tablou sanguin normal unde — fără nici o intervenție terapeutică — a apărut brusc explozia leucemică; în alt caz, după regresiunea ganglionilor inițial interesați, în urma radioterapiei, în mod cu totul neașteptat sau, în fine, la un bolnav în cursul unei agravări a tabloului clinic, la interval de luni sau ani, s-a instalat rapid generalizarea procesului. În aceste forme de tumori ganglionare extinse și la țesutul hematopoetic, o caracteristică citologică o constituie numărul mare de mitoze și relativa omogenitate a populației celulare (Fig. 204—207).

Un aspect interesant pe care nu l-am mai întîlnit în alte afecțiuni ganglionare în afara limfoamelor maligne, este acela al aglomerărilor de celule sub forma unor noduli perfect rotunzi de dimensiuni mari (Fig. 208). Centrul acestor globi celulari este ocupat de o masă mai densă de celule (probabil reticulare) înconjurate, de jur împrejur sau numai parțial, de o zonă mai clară și apoi de o coroană celulară, la periferie. Unele din celulele aflate în centrul acestor globi, care se aseamănă cu niște foliculi limfatici (Fig. 209), sînt mai alungite și emit prelungiri. Se poate presupune că sînt celule reticulare care suferă o metaplazie conjunctivă și generează procesul de fibroză, frecvent în reticulosarcoame.

În limfoamele maligne primitive sau secundare, ca și în alte limfadenopatii de natură inflamatorie, întîlnim adeseori celule reticulare cu degenerescență toxică a căror conținut lipidic a fost dizolvat de alcoolul coloranților May-Grünwald-Giemsa. Citoplasma lor conține vacuole de diferite dimensiuni, semănînd foarte mult cu celulele reticulare din unele dislipoidoze (Fig. 210). La fel se întîlnesc și celule reticulare macrofage cu citoplasma încărcată cu celule fagocitate mai mult sau mai puțin lizate (Fig. 211, 212).

Limfogranulomatoza Hodgkin

Limfogranulomatoza Hodgkin a fost izolată din cadrul celorlalte adenopatii cu evoluție malignă pe baza aspectului microscopic particular. În marea majoritate a cazurilor, acesta se caracterizează prin înlocuirea structurii normale a ganglionului cu o hiperplazie celulară polimorfă care include în mod obligatoriu celule gigante de tip Reed-Sternberg. Mai rar, aceste celule se regăsesc la nivelul unei leziuni cu caracter sarcomatos sau, dimpotrivă, la nivelul unei hiperplazii limforeticulare. Contradicția dintre caracterul granulomatos, inflamator al leziunii și evoluția malignă reprezintă o caracteristică a bolii care a dat naștere la numeroase discuții asupra etiopatogenezei și naturii sale.

În prezent, importanța examenului histiologic a crescut și mai mult prin valoarea prognostică ce se atribuie clasificării histologice. În mod clasic, după Jackson și Parker (1944), aceasta cuprinde paragranulomul, granulomul și sarcomul hodgkinian. În ultimii ani, pe baza concepțiilor actuale asupra modificărilor ganglionare în cursul reacțiilor imune, corelate cu considerente de etiopatogeneză, Lukes și Butler au făcut o nouă clasificare histologică, cu o deosebită valoare prognostică, în funcție de fenomenul de dispariție progresivă a limfocitelor din ganglioni sau alte organe limfoide. Hipertrofia interesează de obicei mai mulți ganglioni, localizările cervicale, mediastinală, mezenterică și retroperitoneală fiind cele mai frecvente. Pe suprafața de secțiune ganglionul apare de culoare cenușie-albicioasă, umed, cu aspect de carne de pește, existînd și granulațiuni mai deschise.

Microscopic, în conformitate cu clasificarea lui Jackson și Parker, cazurile de limfogranulomatoză Hodgkin se pot încadra în cele trei tipuri menționate: granulomul, sarcomul și paragranulomul.

1. *Granulomul Hodgkin*. Reprezintă forma histologică caracteristică a bolii care i-a dat și numele și care se întîlnește în marea majoritate a cazurilor. Leziunea microscopică se traduce printr-o hiper-

plazie difuză limforeticulară, cu prezența unor celule gigante Reed-Sternberg și o infiltrație granulocitară conținînd constante eozinofile. Leziunea are un caracter discontinuu, granulomatos, fiind asociată cu un proces de fibroză. Rezultatul este înlocuirea structurii normale a ganglionului printr-un țesut pleomorf, cu tendință la dispoziție nodulară și conținînd zone de fibroză. Se insistă asupra faptului că pleomorfismul, celulele Reed-Sternberg și eozinofilia reprezintă triada patognomonică a diagnosticului histologic. Chiar în cadrul acestei forme histologice, există însă numeroase diferențe în ce privește proporția în care se regăsesc aceste modificări (Fig. 213, 214).

Hiperplazia limforeticulară se traduce prin apariția de grămezi de celule reticulare sau limfocite mai mult sau mai puțin diferențiate, care disloca complet structura ganglionului. Printre celulele reticulare cu aspect normal și printre limfocitele mature, se întîlnește o proporție variabilă de celule reticulare atipice, cu nucleu mare, clar, conținînd nucleoli voluminoși și citoplasmă intens bazofilă, grunjoasă, cu limite estompate. Se întîlnește, de asemenea, o proporție variabilă de celule cu caracter limfoblastic. Un anumit număr de plasmociți însoțesc această hiperplazie (Fig. 215, 216).

Aparent, hiperplazia de celule reticulare și accentuarea atipiilor duc la apariția de celule reticulare gigante mononucleate sau multinucleate. Ultimele, cunoscute sub numele de celule Reed-Sternberg, reprezintă semnul histologic patognomic al bolii Hodgkin. Apar ca niște celule rotunde sau ovoide, cu un diametru de 30—50 microni sau chiar mai mult, cu o citoplasmă de obicei abundentă, pală sau dimpotrivă intens acidofilă sau bazofilă. Este caracteristică prezența mai multor nuclei, de obicei 2 pînă la 5. În cazul celulelor binucleate, nucleii de formă și dimensiuni identice sînt dispuși față în față, constituind ceea ce se numește o celulă gigantă «în oglindă», o formă caracteristică a acestor celule patologice. Nucleii au un caracter veziculos, avînd formă rotundă, ovală sau prezentînd incizuri. Sînt separați între ei, deși uneori se pot suprapune. Conțin un nucleol mare, vizibil și granule cromatice dispuse neregulat. De multe ori cromatina apare condensată la periferia nucleului, dînd impresia unei membrane nucleare condensate și lăsînd o aureolă clară în jurul nucleolului (Fig. 217, 218).

Frecvența și aspectul acestor celule variază de la caz la caz și la același caz, în funcție de diferitele zone ale ganglionului sau chiar și în același cîmp microscopic. Aceste variații par legate în primul rînd de tipul histologic al leziunii. În formele granulomatoase sau sarcomatoase se întîlnesc numeroase asemenea celule, de dimensiuni mari, cu nuclei multipli, de formă bizară, cu nucleoli mari. Dimpotrivă, ele sînt rare în paragranulom, avînd o rețea cromatiniană mai delicată și nucleoli mai mici.

Celulele Reed-Sternberg sînt patognomonice pentru boala Hodgkin: în lipsa lor nu se poate stabili acest diagnostic. Prezența unor celule asemănătoare ca dimensiune și structură a nucleului dar mononucleate, care pot apare și în cazul hipertrofiilor ganglionare din cadrul unor viroze nu permite stabilirea diagnosticului de boală Hodgkin.

Aceste afirmații categorice au fost revizuite în ultimul timp și dacă pînă decurînd boala Hodgkin era considerată singura condiție patologică în care apar celule Reed-Sternberg tipice, multinucleate, acum prezența lor sau a unor celule foarte asemănătoare este semnalată și în unele boli virale, cum ar fi în special mononucleoza infecțioasă, zona zoster sau limfadenitele postvaccinale. Aceste observații ridică o dublă problemă diagnostică și etiologică. Celula Reed-Sternberg, caracteristică bolii Hodgkin, nu devine patognomonică decît în asociație cu unul din tipurile histologice caracteristice ale bolii. Prezența ei în cursul virozelor permite presupunerea existenței unei legături cauzale între aceste boli și limfogranulomatoza Hodgkin, aceasta cu atît mai mult, cu cît se cunoaște incidența semnificativ crescută a acesteia din urmă în țările în care se practică vaccinarea antivariolică obligatorie.

O ultimă problemă se leagă de geneza acestei celule. Mult timp considerată ca o celulă reticulară malignă, se pare că de fapt este vorba de forma multinucleată a unui limfocit transformat blastic, a așa-numitului imunocit (Lukes, 1974). Această origine este demonstrată de faptul că, în citoplasma unor celule Reed-Sternberg, ca și a celulelor mononucleate mari, întîlnite în boala Hodgkin (celula Hodgkin), s-au pus în evidență imunoglobuline prin metode histoenzimologice (metoda peroxidazei conjugate), indicîndu-se natura lor limfoidă.

Infiltrația cu granulocite, pe care unii autori o numesc metaplazie mieloidă, însoțește în diferite grade hiperplazia limforeticulară. Uneori este mai discretă, alteori predominantă. Granulocitele eozinofile, constante, dar de obicei mai rare decît neutrofilele, se impun însă mai mult atenției cercetătorului; prezența lor nu este însă absolut necesară pentru stabilirea diagnosticului. Formînd de multe ori noduli, infiltrația granulocitară este în primul rînd responsabilă de caracterul granulomatos al acestui tip histiologic (Fig. 219).

Fibroza este un aspect constant și precoce, servind la diferențierea bolii de celelalte limfoame maligne. Începe printr-o hiperplazie și condensare a fibrelor reticulare, care se colagenizează pe măsură ce dispoziția lor normală este dislocată. Se constituie astfel o fibroză uneori foarte exprimată, fenomenul fiind caracteristic bolii. Se subliniază și importanța necrozei în inducerea fibrozei. Necroza se întîlnește rar în alte limfoame maligne. Hiper-

plazia vasculară care însoţeşte fibroza pare să aibă un rol important în apariţia necrozei prin tromboza vaselor neoformate. În diseminarea bolii pe cale vasculară s-a atribuit un rol şi transformării endoteliului hiperplaziat în celule Reed-Sternberg. Se menţionează, de asemenea, depunerea amiloidului în jurul vaselor (Fig. 220).

Punerea în evidenţă în ganglion a unei leziuni tuberculoase nu exclude boala Hodgkin; dimpotrivă, cele două leziuni coexistă suficient de frecvent pentru a se atribui o etiologie tuberculoasă acestei boli. Nu constituie o problemă diferenţierea celulelor Sternberg de celulele Langhans, cele două tipuri celulare, ca şi cele două granuloame, fiind deosebite. Cînd un ganglion prezintă modificarea caracteristică uneia din boli dar şi suspiciune pentru a doua, se recomandă executarea unui număr mare de preparate şi o examinare atentă, care să confirme sau să infirme existenţa unei asociaţii (Fig. 221).

Cînd celulele Sternberg sînt rare, există pericolul confuziei granulomului Hodgkin cu o limfadenită fibrozată. În prezenţa unor simptome clinice sugestive, o fibroză care disociază celulele în mici grupe impune căutarea mai atentă a celulelor Sternberg.

În schimb în limfadenitele reactive, bacteriene sau micotice, în care eozinofilia şi prezenţa de celule gigante multinucleate sugerează o boală Hodgkin, celulele Sternberg trebuie bine verificate şi identificate înainte de hotărîrea diagnosticului. Caracterul de multe ori subacut al reacţiei, tendinţa la abcedare şi mai ales caracterul celulelor gigante, permit diagnosticul exact.

Uneori este foarte dificil diagnosticul diferenţial cu modificările ganglionare produse în histiocitoza X, mai ales cînd infiltraţia eozinofilă este marcată şi există celule gigante; fibroza redusă, pe lîngă semnele clinice, permite şi în această situaţie un diagnostic corect în cele mai multe cazuri.

2. *Paragranulomul Hodgkin.* Mult mai rar decît forma granulomatoasă, paragranulomul reprezintă punctul nevralgic al bolii Hodgkin din punct de vedere al diagnosticului: dacă, în majoritatea cazurilor, prezenţa celulelor Reed-Sternberg caracteristice nu permite ezitări, există şi cazuri în care modificări foarte asemănătoare paragranulomului nu sînt însoţite de cele mai incontestabile forme de astfel de celule.

Leziunea apare sub forma unei hiperplazii limfoide, ducînd la ştergerea structurii, asociată cu prezenţa unui număr variabil de celule Sternberg. În general, se întîlnesc limfocite mature a căror proliferare duce însă la dispariţia foliculilor şi cordoanelor. Printre aceste celule limfoide se întîlneşte un număr variabil de celule izolate sau grupate, de aspect normal sau mai mari, cu nucleu înmugurit, lobat, nucleolat, amintind întrucîtva celulele Sternberg şi denumite celule Hodgkin (Fig. 222, 223).

Pentru stabilirea diagnosticului trebuie să se întîlnească cel puţin cîteva celule Sternberg tipice. Nu există de obicei zone de necroză sau fibroză, deşi reţeaua de reticulină apare dislocată şi condensată (Fig. 224).

Aceste modificări histologice corespund clinic interesării unei singure grupe ganglionare şi unei evoluţii relativ benigne a bolii care au îndreptăţit considerarea paragranulomului ca forma benignă a bolii Hodgkin sau chiar rezerva apartenenţei sale la această boală (cu perioade staţionare de 5—10 sau chiar mai mulţi ani).

Diagnosticul este dificil în cazurile de hiperplazii limfoide cu celule reticulare mari, cu nucleu înmugurit, polilobat, veziculos, conţinînd nucleoli mari, care pot fi celule Sternberg atipice, după cum pot fi simple celule reticulare hipertrofiate în cadrul unei limfadenite reactive.

Dată fiind gravitatea diagnosticului de paragranulom, acesta se va stabili numai cînd celulele Sternberg, multinucleate, apar pe frotiu în mod constant, chiar dacă sînt rare. În caz contrar stabilirea diagnosticului trebuie amînată cu cîteva luni, menţionîndu-se suspiciunea unei boli de sistem încă neconstituită histologic; amînarea terapiei cu cîteva luni este mult mai puţin dăunătoare decît aplicarea ei inutilă. În asemenea cazuri, de cele mai multe ori, hipertrofia ganglionară a regresat, alteori a recidivat după cîţiva ani (foarte rar după cîteva luni), dovadă că, de fapt, fusese un paragranulom fără expresie histologică.

Un paragranulom atipic este în special sugerat de o toxoplasmoză datorită intensităţii hiperplaziei limforeticulare şi a prezenţei unor celule reticulare mari. În aceste cazuri, parazitoza trebuie exclusă prin executarea probelor serologice.

Mononucleoza este şi ea capabilă de a produce unele modificări suspecte şi în aceste cazuri trebuie ţinut seama de simptomele clinice şi hematologice ale bolii, mai ales că uneori impostura poate merge pînă la apariţia unor celule Sternberg tipice. Aceeaşi situaţie a fost observată în zona zoster şi în unele reacţii postvaccinale.

3. *Sarcomul Hodgkin*, mai rar şi decît paragranulomul, reprezintă forma cea mai malignă a bolii, asemănătoare ca evoluţie reticulosarcomului. De fapt, apare ca un reticulosarcom foarte pleomorf, la care, pe lîngă variatele forme de celule reticulare atipice, se întîlneşte un număr considerabil de celule gigante multinucleate, forme anarhice de celule Sternberg. Includerea sa în boala Hodgkin se datoreşte acestei asemănări, cît şi faptului că au fost observate cazuri de granulom Hodgkin care după cîtva timp s-au transformat în forma sarcomatoasă (Fig. 225, 226).

Dacă malignitatea leziunii nu ridică dubii, diagnosticul diferenţial trebuie făcut faţă de reticulosarcomul nediferenţiat; acest diagnostic este foarte

dificil, însă fără importanță practică, fiindcă ambele boli au o evoluție și indicații terapeutice foarte asemănătoare.

Clasificări histologice actuale. Limfogranulomatoza Hodgkin se menține în actualitatea cercetărilor nu numai datorită naturii sale neelucidate — inflamatorii sau neoplazice — cît și datorită interesantelor probleme de imunopatologie pe care le ridică.

Imunitatea organismului este atît de alterată în această boală, încît de mult timp a fost considerată o boală imunologică. Exprimata anemie și depleție limfocitară au fost puse pe seama acțiunii unor celule limfoide maligne împotriva țesutului hematopoietic și limfopoietic normal, în cadrul unui proces analog reacției grefă-contra-organism. De aici ideea că boala Hodgkin ar reprezenta o astfel de reacție generată de pătrunderea, în organismul fetal tolerant, a limfocitelor materne care persistă și care, la un anumit moment, încep să atace acest organism. Analogia dintre infiltratele limfoplasmocitare, celulele gigante, necroza și fibroza leziunii hodgkiniene și a modificărilor din reacțiile de hipersensibilitate întîrziată i-a determinat pe mulți autori să considere boala ca fiind expresia unei astfel de reacții față de un anumit antigen, eventual viral.

Luînd în considerare o eventuală etiopatogeneză imună a bolii, modificările produse în ganglioni în cursul reacțiilor imune, și faptul că se poate observa trecerea unei forme histologice în alta, Lukes și Butler au stabilit o nouă clasificare histologică a bolii care, ținînd seama în special de persistența celulelor limfoide, expresie a unei imunități încă eficiente, permite o mai corectă apreciere a prognosticului. Această clasificare pleacă de la presupunerea că boala Hodgkin reprezintă expresia unui conflict între celulele Reed-Sternberg, celule maligne reprezentînd imunoblaști alterați de intervenția diferiților factori, de cele mai multe ori infecții virale, și o populație de limfocite T deficiente, incapabile să mai asigure o supraveghere imunologică eficientă a organismului. Evoluția fatală a bolii se traduce prin creșterea progresivă a numărului acestor celule, paralel cu scăderea, pînă la dispariție, a limfocitelor.

Se întîlnesc astfel forme mai benigne, *limfocitare* și / sau *histiocitare*, care corespund în general paragranulomului. Există o formă limfocitară și histiocitară difuză, în care structura ganglionară este ștearsă de proliferarea limfohistiocitară, cu rare celule Sternberg (Fig. 227), și o formă limfocitară și histiocitară nodulară, în care proliferarea histiocitară este mai pronunțată fără să apară însă granuloame pleomorfe; celulele Sternberg sînt de asemenea rare.

Forma granulomatoasă se împarte în funcție de numărul limfocitelor și intensitatea procesului de fibroză în: *scleroză nodulară*, în care procesul de fibroză are un aspect nodular și se mai menține un număr apreciabil, predominant, de limfocite la nivelul leziunii devenite pleomorfă (Fig. 228); *celularitatea mixtă*, în care granuloamele au un caracter pleomorf exprimat, datorită persistenței limfocitelor, pe lîngă numeroasele polinucleare și celule Sternberg și extensia procesului de fibroză (Fig. 229); *fibroza difuză* caracterizează o leziune în care fibroza a progresat, pătrunzînd printre elementele celulare care formează granuloamele, numărul limfocitelor diminuînd și mai mult. Prognosticul apare înrăutățit, în funcție de intensitatea acestor două fenomene, ceea ce corespunde deprimării, din ce în ce mai accentuate, a imunității (Fig. 230).

În sfîrșit, formele sarcomatoase de boală, cu cea mai gravă evoluție, constituie ultima formă, *reticulară* a bolii (Fig. 231).

Această clasificare, permițînd o mai fină apreciere a prognosticului, prezintă serioase dificultăți în aplicarea ei în practică, datorită formelor de trecere, cît și existenței de leziuni diferite de la un ganglion la altul sau chiar în diferite porțiuni ale aceluiași ganglion. Așa se explică felul diferit în care clasificarea se aplică de către anatomopatologi cu experiență.

Clasificarea lui Lukes și Butler a fost simplificată în urma unui simpozion ținut la Rye (SUA) în patru forme și anume: *predominanța limfocitară; scleroză nodulară; celularitate mixtă; depleție limfocitară.*

Ultima formă include atît fibroza difuză, cît și forma reticulară.

Astfel simplificată și bazîndu-se în special pe scăderea progresivă a numărului limfocitelor odată cu agravarea bolii, clasificarea menționată se aplică cu mai multă ușurință, trebuind să se țină seama de dificultățile discutate anterior. Ne asociem totuși rezervelor pe care le fac unii anatomopatologi: concordanța între trei practicieni specializați în hemopatii maligne este de 66%; ea se reduce la 55% dacă unul este nespecializat. Acordul între aceștia trei este însă de 75% dacă folosesc clasificarea lui Jackson și Parker.

Noi am aplicat clasificarea lui Lukes și Butler în urma solicitării clinicienilor fiind de părere că ea permite — cu toate rezervele formulate — obținerea unor informații foarte utile în vederea stabilirii prognosticului și a indicațiilor terapeutice.

În interpretarea citologiei unui frotiu provenit din ganglionul unui bolnav cu boala Hodgkin, trebuie să avem în vedere două trăsături fundamentale ale leziunii: una inflamatorie și alta tumorală. Aceasta este o realitate pe care au remarcat-o toți patologii și în trecut și care a ocazionat foarte multe discuții asupra etiologiei și patogeniei procesului patologic. Ceea ce aduce nou epoca actuală sînt încercările de a stabili raportul între evoluția bolii și leziune. De aici descrierea minuțioasă a

dificil, însă fără importanță practică, fiindcă ambele boli au o evoluție și indicații terapeutice foarte asemănătoare.

Clasificări histologice actuale. Limfogranulomatoza Hodgkin se menține în actualitatea cercetărilor nu numai datorită naturii sale neelucidate — inflamatorii sau neoplazice — cît și datorită interesantelor probleme de imunopatologie pe care le ridică.

Imunitatea organismului este atît de alterată în această boală, încît de mult timp a fost considerată o boală imunologică. Exprimata anemie și depleție limfocitară au fost puse pe seama acțiunii unor celule limfoide maligne împotriva țesutului hematopoietic și limfopoietic normal, în cadrul unui proces analog reacției grefă-contra-organism. De aici ideea că boala Hodgkin ar reprezenta o astfel de reacție generată de pătrunderea, în organismul fetal tolerant, a limfocitelor materne care persistă și care, la un anumit moment, încep să atace acest organism. Analogia dintre infiltratele limfoplasmocitare, celulele gigante, necroza și fibroza leziunii hodgkiniene și a modificărilor din reacțiile de hipersensibilitate întîrziată i-a determinat pe mulți autori să considere boala ca fiind expresia unei astfel de reacții față de un anumit antigen, eventual viral.

Luînd în considerare o eventuală etiopatogeneză imună a bolii, modificările produse în ganglioni în cursul reacțiilor imune, și faptul că se poate observa trecerea unei forme histologice în alta, Lukes și Butler au stabilit o nouă clasificare histologică a bolii care, ținînd seama în special de persistența celulelor limfoide, expresie a unei imunități încă eficiente, permite o mai corectă apreciere a prognosticului. Această clasificare pleacă de la presupunerea că boala Hodgkin reprezintă expresia unui conflict între celulele Reed-Sternberg, celule maligne reprezentînd imunoblaști alterați de intervenția diferiților factori, de cele mai multe ori infecții virale, și o populație de limfocite T deficiente, incapabile să mai asigure o supraveghere imunologică eficientă a organismului. Evoluția fatală a bolii se traduce prin creșterea progresivă a numărului acestor celule, paralel cu scăderea, pînă la dispariție, a limfocitelor.

Se întîlnesc astfel forme mai benigne, *limfocitare* și / sau *histiocitare*, care corespund în general paragranulomului. Există o formă limfocitară și histiocitară difuză, în care structura ganglionară este ștearsă de proliferarea limfohistiocitară, cu rare celule Sternberg (Fig. 227), și o formă limfocitară și histiocitară nodulară, în care proliferarea histiocitară este mai pronunțată fără să apară însă granuloame pleomorfe; celulele Sternberg sînt de asemenea rare.

Forma granulomatoasă se împarte în funcție de numărul limfocitelor și intensitatea procesului de fibroză în: *scleroză nodulară*, în care procesul de fibroză are un aspect nodular și se mai menține un număr apreciabil, predominant, de limfocite la nivelul leziunii devenite pleomorfă (Fig. 228); *celularitatea mixtă*, în care granuloamele au un caracter pleomorf exprimat, datorită persistenței limfocitelor, pe lîngă numeroasele polinucleare și celule Sternberg și extensia procesului de fibroză (Fig. 229); *fibroza difuză* caracterizează o leziune în care fibroza a progresat, pătrunzînd printre elementele celulare care formează granuloamele, numărul limfocitelor diminuînd și mai mult. Prognosticul apare înrăutățit, în funcție de intensitatea acestor două fenomene, ceea ce corespunde deprimării, din ce în ce mai accentuate, a imunității (Fig. 230).

În sfîrșit, formele sarcomatoase de boală, cu cea mai gravă evoluție, constituie ultima formă, *reticulară* a bolii (Fig. 231).

Această clasificare, permițînd o mai fină apreciere a prognosticului, prezintă serioase dificultăți în aplicarea ei în practică, datorită formelor de trecere, cît și existenței de leziuni diferite de la un ganglion la altul sau chiar în diferite porțiuni ale aceluiași ganglion. Așa se explică felul diferit în care clasificarea se aplică de către anatomopatologi cu experiență.

Clasificarea lui Lukes și Butler a fost simplificată în urma unui simpozion ținut la Rye (SUA) în patru forme și anume: *predominanța limfocitară; scleroză nodulară; celularitate mixtă; depleție limfocitară.*

Ultima formă include atît fibroza difuză, cît și forma reticulară.

Astfel simplificată și bazîndu-se în special pe scăderea progresivă a numărului limfocitelor odată cu agravarea bolii, clasificarea menționată se aplică cu mai multă ușurință, trebuind să se țină seama de dificultățile discutate anterior. Ne asociem totuși rezervelor pe care le fac unii anatomopatologi: concordanța între trei practicieni specializați în hemopatii maligne este de 66%; ea se reduce la 55% dacă unul este nespecializat. Acordul între aceștia trei este însă de 75% dacă folosesc clasificarea lui Jackson și Parker.

Noi am aplicat clasificarea lui Lukes și Butler în urma solicitării clinicienilor fiind de părere că ea permite — cu toate rezervele formulate — obținerea unor informații foarte utile în vederea stabilirii prognosticului și a indicațiilor terapeutice.

În interpretarea citologiei unui frotiu provenit din ganglionul unui bolnav cu boala Hodgkin, trebuie să avem în vedere două trăsături fundamentale ale leziunii: una inflamatorie și alta tumorală. Aceasta este o realitate pe care au remarcat-o toți patologii și în trecut și care a ocazionat foarte multe discuții asupra etiologiei și patogeniei procesului patologic. Ceea ce aduce nou epoca actuală sînt încercările de a stabili raportul între evoluția bolii și leziune. De aici descrierea minuțioasă a

variatelor aspecte histologice ale leziunii hodgkiniene (Lukes-Butler) şi interpretarea patogeniei şi tabloului clinic prin prisma reacţiilor imune care se petrec în ganglion. O dovadă morfologică în acest sens trebuie considerată prezenţa grupărilor celulare inelare. Coroanele de limfocite dispuse în jurul unei celule macrofage centrale care se întîlnesc în ganglionii bolnavilor cu Hodgkin (Fig. 232 şi Pl. VIII) reprezintă astfel de formaţiuni puse în evidenţă, în materialul recoltat, prin puncţie ganglionară şi examinat citologic şi histologic. Aceeaşi semnificaţie o au şi conglomeratele de celule diferite dispuse în grămezi cu sau fără o anume structură (Pl. XXXII, XXXIII). În acest sens, atribuind şi aici limfocitului rolul unanim recunoscut de celulă cheie a reactivităţii imune, se explică multiplele aspecte citologice întîlnite în ganglionul din limfomul Hodgkin şi apariţia celulei maligne ca o expresie a incapacităţii forţelor de apărare de a se opune la dezvoltarea procesului malign.

Interpretarea aspectelor citologice în acest spirit este în deplină concordanţă cu evoluţia bolii, cu leziunile histologice şi cu ceea ce cunoaştem şi întîlnim în alte limfadenopatii pur inflamatorii cărora, în Hodgkin, li se adaugă, în plus, celula malignă Sternberg.

Asupra acestei celule s-au purtat numeroase discuţii — atît asupra originii, cît şi a semnificaţiei ei. Am descris-o la capitolul citologiei ganglionului patologic (pag. 42—43). Este incontestabil că aşa cum se prezintă în mod clasic, derivă din celula reticulară (Fig. 233—241, Pl. XXXV—XL). De multă vreme însă, alături de celulele Sternberg tipice şi de celulele pre-Sternberg în care se recunoaşte structura reticulară, veziculară a nucleului care suferă diferite transformări în cursul evoluţiei spre celula finită, se descriu şi alte celule mari care fără îndoială derivă din limfocit. S-a dovedit mai de mult, experimental la animale (Boyse şi Old 1971), că limfocitul T se poate transforma malign, iar Order şi Hellmann consideră încă din 1972 că boala Hodgkin este o boală a limfocitelor T. Procesul de transformare a limfocitului ca şi consecinţa reacţiei imune de la nivelul ganglionului pot fi prezentate în felul următor: infecţia virală duce la transformarea blastică a celulelor T infectate, cu proliferarea celulelor mari. Este un proces asemănător cu acela care are loc în culturile de limfocite stimulate *in vitro* şi cu apariţia de celule mari ce seamănă foarte mult cu celula Sternberg, în viroze, parazitoze, boli bacteriene şi chiar şi în afecţiuni ocazionate de hipersensibilitate la unele droguri.

Această reacţie poate, pînă la un punct, să aibă o semnificaţie favorabilă. Poate însă să apară şi o reacţie imunologică autoindusă a limfocitelor T normale faţă de celulele T lezate de virus, care evoluînd cronic, fără să poată fi stăvilită, duce la depleţia limfocitară şi la transformarea neoplazică a celulelor reticulare (similitudine cu reacţia grefă contra gazdă şi cu stimularea antigenică asociată cu imunosupresiunea terapeutică — care duc la diferite limfoame maligne).

Oricum se petrec lucrurile, transformarea limfocitului T în organele limfoide ale bolnavului cu boală Hodgkin este o realitate. Dacă examinăm atent frotiul, putem urmări transformarea limfocitului în celula rotundă bazofilă şi apoi în celula mare bazofilă (Fig. 242—246, Pl. XLI—XLV). Nucleul acesteia este mare, de cele mai multe ori rotund sau romboidal iar mai tîrziu polilobat; reţeaua de cromatină este densă, mai omogenă, conţinînd nucleoli rotunzi albaştri, fără să atingă dimensiunea şi nici să ia formele atît de bizare pe care le au în celula Sternberg propriu-zisă, de origină reticulară. De foarte multe ori nucleolii sînt invizibili. Citoplasma este bazofilă, de intensităţi diferite, uneori palidă şi adeseori microvacuolară. Unele celule au acelaşi caracter ca şi blaştii de cultură.

Originea diferită a acestor tipuri de celule uşor de recunoscut chiar şi numai prin metodele obişnuite de coloraţie, a fost dovedită prin examinări citochimice şi autoradiografice. Conţinutul în ADN al limfocitelor mici şi în cele mari transformate blastic, apare de tip diploid, pe cînd în linia de celule reticulare este aneuploid. Marcarea cu timidină este foarte pronunţată în celulele de origină limfocitară, foarte redusă în celulele reticulare iar în celulele Sternberg nu apare deloc (Peckham şi Cooper). Chiar dacă provin din celule diferite şi au structuri şi încărcări de material proteic diferit, în faza mai tîrzie a evoluţiei lor ele se aseamănă între ele prin numărul mare de nuclei sau polilobularea acestora. Diviziunea intracitoplasmatică a nucleului duce la aceste celule gigante plurinucleate, identice din acest punct de vedere, fie că au origină limfocitară, fie reticulară. Unele frotiuri sînt dominate de celulele Sternberg de origină limfocitară (Fig. 242—246), alteori acestea lipsesc complet, fiind prezente numai acelea de origină reticulară (Fig. 235—241). Este posibil să surprindem adenograme constituite din populaţia celulară mixtă încă netransformată în celule tipice Sternberg: celule bazofile rotunde şi celule reticulare cu nucleu unic, nesegmentat, doar cu structura tipică veziculară şi nucleolată (Fig. 234, 247, 248). Este o fază incipientă sau o formă în care nu se poate face diferenţierea de limfomul malign cu celularitatea mixtă, mai ales dacă lipseşte complexul celular granulomatos şi, bineînţeles, celula Sternberg. În asemenea cazuri nu se poate face un diagnostic citologic. Dacă sînt însă prezente celulele Sternberg diagnosticul este cert (Fig. 249, 250).

În afară de aceste elemente celulare caracteristice — celulele gigante — în lipsa cărora este unanim admis că nu se poate pune diagnosticul de boală Hodgkin, — un element relativ constant în frotiu sînt granulocitele neutrofile şi mai ales eozinofile (Fig. 251), uneori extrem de numeroase. Prezenţa lor nu este obligatorie dar fiind prezente constituie un argument în plus pentru limfogranulomatoza malignă. Bazocitele sînt în general rare (Fig. 252).

Plasmocitele, monocitele sau mai bine zis celulele monocitoide şi celulele reticulare, dintre care multe cu activitate macrofagă, se întîlnesc aproape constant, însă nu în număr suficient ca să aibă o anumită semnificaţie.

Toate aceste celule: granulocite, plasmocite, monocite etc. constituie ţesutul granulomatos mereu semnalat în descrierile clasice.

Am mai vrea să atragem atenţia asupra unui aspect adeseori întîlnit în formele cu predominanţă limfocitară şi uneori şi cu celularitate mixtă şi anume, prezenţa aglomerărilor de celule care constituie micronoduli identici cu aceia din adenitele reactive. Nodulii sînt formaţi din limfocite (Pl. VIII) sau din conglomerate de limfocite, celule reticulare macrofage şi uneori şi celule hiperbazofile (Pl. XXXII, XXXIII). Ei trădează caracterul inflamator reactiv care coexistă cu cel tumoral. În acest sens trebuie interpretate şi celulele epiteloide prezente cîteodată pe frotiu (Pl. XXXIV). Ele pot crea confuzii cu tuberculoza, mai ales că boala Hodgkin se poate dezvolta în adenitele bacilare sau aceste două afecţiuni pot coexista. Am observat cazuri la care boala Hodgkin a apărut la bolnavi care sufereau de ani de zile de tuberculoză ganglionară afectînd, fie ganglionii cu leziuni bacilare, fie alţii din vecinătatea lor. Relativa frecvenţă a acestei asociaţii sau tuberculoza din antecedentele bolnavilor cu boala Hodgkin a făcut ca mult timp să se caute argumente în sprijinul etiologiei tuberculoase a bolii Hodgkin.

Un alt element adeseori întîlnit în ganglionii din boala Hodgkin este metaplazia conjunctivă, care se trădează printr-o accentuată fibroză ce poate fi depistată şi prin puncţie (Fig. 253).

O atenţie deosebită trebuie să acordăm şi restului populaţiei celulare, anume limfocitelor şi celulelor reticulare şi histiocitare care, împreună cu leziunile de scleroză, conferă ganglionului din boala Hodgkin particularităţile care i-au făcut pe Lukes şi Butler să descrie cele şase tipuri histologice. Făcînd abstracţie de celulele Sternberg, celulele bazofile mari şi ansamblul granulomatos din ganglionul bolii Hodgkin vom întîlni, din punct de vedere citologic, cîteva aspecte interesante:

Hiperplazie predominant limfocitară cu celule mici şi medii (Fig. 245).

Reacţie importantă cu celule bazofile de tip hemocitoblastic sau blaşti de cultură care în acest stadiu nu pot fi deosebite de celulele hiperbazofile din adenitele inflamatorii (Fig. 242, 252, 249, Pl. XLI—XLII);

Hiperplazie limforeticulară, histiocitară, aceasta din urmă cu celule răspîndite printre limfocite dar mai ales în grupuri compacte ca în orice limfom malign cu celularitate mixtă (Fig. 247, 248);

Populaţie celulară limfocitară redusă predominînd celulele reticulare de tip sarcomatos, de mărimi şi forme variate, majoritatea lipsite de citoplasmă, avînd toate nucleul caracteristic vezicular, nucleolat, al celulei care evoluează sau a ajuns deja în stadiu de celulă Sternberg (Fig. 236—242).

Este evident că aceste aspecte citologice corespund formelor histologice din clasificarea Lukes-Butler.

Nu se poate stabili nici o interdependenţă între vreunul din aceste tipuri citologice, prezenţa eozinofiliei şi frecvenţa cu care survin celulele Sternberg. S-a afirmat multă vreme că acestea din urmă sînt patognomonice pentru boala Hodgkin şi că în lipsa lor nu este permis să se stabilească diagnosticul de limfogranulomatoză malignă. Aceasta este adevărat doar numai în anumite condiţii: cînd există în cadrul unei anumite constelaţii celulare; cînd întîlnim şi formele intermediare, putînd urmări descendenţa din limfocit sau celula reticulară; cînd sînt destul de numeroase şi tipice. Altfel, considerate izolate, există pericolul de a le confunda cu alte celule asemănătoare, din alte procese, fie maligne (cancere diverse, alte limfoame maligne), fie benigne (mononucleoză, lues, rubeolă etc.).

Forme rare de limfom malign limfomul burkitt

Boala reprezintă cea mai frecventă tumoare malignă a copiilor din Africa Centrală de unde şi denumirea de limfom malign african. Interesarea ganglionară, deşi destul de frecventă, nu este cea mai caracteristică, întîlnindu-se de cele mai multe ori tumori osoase multiple cu localizare preferenţială la ambele maxilare dar şi în alte oase. Pot fi interesate de asemenea organele interne, glandele endocrine şi sistemul nervos.

A fost descrisă la început într-o zonă geografică care cuprinde, sub forma unei centuri, Africa centrală între 15° latitudine nord şi sud şi se întinde şi asupra altor regiuni corespunzătoare (Noua Guinee, Malaezia, Brazilia). Cazuri sporadice foarte asemănătoare au fost întîlnite însă şi în Statele Unite, Anglia şi alte cîteva ţări europene, inclusiv Polonia şi Cehoslovacia. Observaţia, în Institutul Oncologic Cluj-Napoca (Macavei şi Simu, în cola-

borare cu Oprişiu şi Marin de la Clinica de Chirurgie Maxilo-Facială), a unui copil de 4 ani cu tumori multiple osoase, foarte asemănătoare anatomoclinic cu limfomul Burkitt este motivul expunerii tabloului histologic al leziunilor în această boală.

Izolarea constantă în tumorile acestor pacienţi a virusului Epstein-Barr (cunoscut ca agent etiologic al mononucleozei infecţioase) faţă de care serul acestor pacienţi reacţionează, face foarte probabilă ipoteza că acest virus este agentul etiologic al limfomului Burkitt. Virusul ar provoca boala numai în organisme cu imunitate alterată de infecţii sau infestaţii prelungite, anterioare (în special malarie). Boala se caracterizează prin evoluţia ei rapidă, dar şi printr-o deosebită sensibilitate la citostatice (ciclofosfamidă).

Marea majoritate a tumorilor, atît ganglionare cît şi cu alte localizări, prezintă aspectul microscopic al unui limfosarcom limfoblastic. Se constată o hiperplazie de celule limfoide tinere, cu aspect de limfoblaşti. Nucleul este voluminos, adesea incizat şi conţine nucleoli. Citoplasma, bine evidentă, este intens bazofilă şi pironinofilă. Mitozele sînt numeroase, uneori franc atipice. Masele de celule sînt separate între ele printr-o hiperplazie de capilare sau printr-o reţea de reticulină (Fig. 254, 255).

Monotonia hiperplaziei limfoblastice este întreruptă de prezenţa unor celule mari, cu caracter de celule reticulare, unice sau multiple. Aceste celule au un nucleu mare veziculos, cu cromatină fină sau, dimpotrivă, un nucleu mic, picnotic. De multe ori citoplasma este intumescentă, vacuolară, chiar spumoasă; vacuolele conţin incluzii hematoxilinofile sau PAS pozitive, probabil resturi celulare fagocitate. Prezenţa acestor celule conferă preparatului microscopic aspectul caracteristic de cer înstelat (Fig. 256). Cînd mai multe astfel de celule sînt alăturate, pot sugera un aspect de rozetă. Mult mai rar se întîlneşte aspectul unui reticulosarcom histiocitar sau nediferenţiat, sinciţial, sau o formă mixtă, în care celule reticulare sinciţiale sau de tip histiocitar, coexistă cu celule limfoide.

Mai nou se consideră caracteristică numai forma limfoblastică care ar reprezenta, de fapt, după Rappaport şi Mathé, un limfom malign cu celule nediferenţiate precursoare ale celulelor limfoide. În unele cazuri de limfom Burkitt tipic s-a pus însă în evidenţă prezenţa de imunoglobuline pe suprafaţa celulelor tumorale (Eva Klein şi colab. 1975).

Atenţia asupra bolii la o latitudine temperată, necaracteristică este atrasă de prezenţa de tumori multiple, predominant osoase (maxilare), dar şi cu alte localizări, la copii sub 16 ani (în general între 4—7 ani). Leziunile corespund histologic unui limfosarcom nediferenţiat cu aspect caracteristic de cer înstelat. Sensibilitatea la citostatice şi mai ales probele serologice pozitive pentru virusul Epstein-Barr reprezintă criteriile hotărîtoare de diagnostic.

Limfadenopatia angioimunoblastică cu disproteinemie

Recent, Rappaport şi colab. (1974) au descris sub acest nume un complex anatomoclinic evoluînd sub forma unui limfom malign, de care se deosebeşte prin aspectul histologic şi uneori prin bunele rezultate obţinute printr-o terapie imunodepresivă.

Boala apare la persoane în vîrstă, de obicei peste 60 ani şi se caracterizează prin febră, însoţită uneori de frisoane, transpiraţii, alterarea stării generale şi constituirea rapidă a unei limfadenopatii de multe ori generalizată. Se întîlnesc şi erupţii cutanate pruriginoase. Aceste simptome pot fi însoţite de hepato- şi / sau splenomegalie, anemie, leucocitoză (11.000—32.000), eozinofilie. La unii pacienţi au fost găsite teste Coombs pozitive cu hiperregenerare eritroblastică în măduvă şi plasmocitoză moderată. La cei mai mulţi există o disproteinemie cu creşterea policlonală sau monoclonală (IgG) a imunoglobulinelor.

Se obţin remisiuni durabile de cîteva luni pînă la mai mulţi ani prin corticoterapie asociată uneori cu citostatice (alchilante). Cei mai mulţi pacienţi mor în urma unor complicaţii septice cu bacil piocianic sau virus citomegalic.

Modificările histologice ganglionare sînt destul de convergente spre a grupa cazurile într-o entitate anatomoclinică unitară. Există întotdeauna ştergerea structurii, datorită unei exprimate hiperplazii de vase mici, însoţită de o infiltraţie celulară pleomorfă. Intensitatea acestor două fenomene diferă de la caz la caz: adesea se pot recunoaşte sinusurile marginale şi medulare.

Vasele hiperplaziate sînt de dimensiunile venulelor postcapilare şi prezintă un endoteliu hipertrofiat. Sînt înconjurate de limfocite, plasmocite şi celule blastice, cu aspect de limfoblaşti (imunoblaşti); există un număr moderat de mitoze. Se poate întîlni o infiltraţie histiocitară nodulară sau difuză, precum şi eozinofilie. Sînt caracteristice depozitele intercelulare de material amorf, intens eozinofil, uneori PAS pozitiv, semănînd cu hialinul sau amiloidul. La nivelul foliculilor pe cale de dispariţie se observă hiperplazii de celule dendritice, uneori cu caracter epiteloid, rare celule limfoide şi depozitele amorfe menţionate.

Studiul evoluţiei leziunilor prin biopsii repetate arată diminuarea progresivă a numărului celulelor limfoide şi hialinizarea vaselor, modificări foarte exprimate la pacienţii decedaţi.

Aceeaşi hiperplazie vasculară se întîlneşte în pulpa albă splenică, în piele, ficat şi foarte rar în măduva hematogenă.

borare cu Oprişiu şi Marin de la Clinica de Chirurgie Maxilo-Facială), a unui copil de 4 ani cu tumori multiple osoase, foarte asemănătoare anatomoclinic cu limfomul Burkitt este motivul expunerii tabloului histologic al leziunilor în această boală.

Izolarea constantă în tumorile acestor pacienţi a virusului Epstein-Barr (cunoscut ca agent etiologic al mononucleozei infecţioase) faţă de care serul acestor pacienţi reacţionează, face foarte probabilă ipoteza că acest virus este agentul etiologic al limfomului Burkitt. Virusul ar provoca boala numai în organisme cu imunitate alterată de infecţii sau infestaţii prelungite, anterioare (în special malarie). Boala se caracterizează prin evoluţia ei rapidă, dar şi printr-o deosebită sensibilitate la citostatice (ciclofosfamidă).

Marea majoritate a tumorilor, atît ganglionare cît şi cu alte localizări, prezintă aspectul microscopic al unui limfosarcom limfoblastic. Se constată o hiperplazie de celule limfoide tinere, cu aspect de limfoblaşti. Nucleul este voluminos, adesea incizat şi conţine nucleoli. Citoplasma, bine evidentă, este intens bazofilă şi pironinofilă. Mitozele sînt numeroase, uneori franc atipice. Masele de celule sînt separate între ele printr-o hiperplazie de capilare sau printr-o reţea de reticulină (Fig. 254, 255).

Monotonia hiperplaziei limfoblastice este întreruptă de prezenţa unor celule mari, cu caracter de celule reticulare, unice sau multiple. Aceste celule au un nucleu mare veziculos, cu cromatină fină sau, dimpotrivă, un nucleu mic, picnotic. De multe ori citoplasma este intumescentă, vacuolară, chiar spumoasă; vacuolele conţin incluzii hematoxilinofile sau PAS pozitive, probabil resturi celulare fagocitate. Prezenţa acestor celule conferă preparatului microscopic aspectul caracteristic de cer înstelat (Fig. 256). Cînd mai multe astfel de celule sînt alăturate, pot sugera un aspect de rozetă. Mult mai rar se întîlneşte aspectul unui reticulosarcom histiocitar sau nediferenţiat, sinciţial, sau o formă mixtă, în care celule reticulare sinciţiale sau de tip histiocitar, coexistă cu celule limfoide.

Mai nou se consideră caracteristică numai forma limfoblastică care ar reprezenta, de fapt, după Rappaport şi Mathé, un limfom malign cu celule nediferenţiate precursoare ale celulelor limfoide. În unele cazuri de limfom Burkitt tipic s-a pus însă în evidenţă prezenţa de imunoglobuline pe suprafaţa celulelor tumorale (Eva Klein şi colab. 1975).

Atenţia asupra bolii la o latitudine temperată, necaracteristică este atrasă de prezenţa de tumori multiple, predominant osoase (maxilare), dar şi cu alte localizări, la copii sub 16 ani (în general între 4—7 ani). Leziunile corespund histologic unui limfosarcom nediferenţiat cu aspect caracteristic de cer înstelat. Sensibilitatea la citostatice şi mai ales probele serologice pozitive pentru virusul Epstein-Barr reprezintă criteriile hotărîtoare de diagnostic.

Limfadenopatia angioimunoblastică cu disproteinemie

Recent, Rappaport şi colab. (1974) au descris sub acest nume un complex anatomoclinic evoluînd sub forma unui limfom malign, de care se deosebeşte prin aspectul histologic şi uneori prin bunele rezultate obţinute printr-o terapie imunodepresivă.

Boala apare la persoane în vîrstă, de obicei peste 60 ani şi se caracterizează prin febră, însoţită uneori de frisoane, transpiraţii, alterarea stării generale şi constituirea rapidă a unei limfadenopatii de multe ori generalizată. Se întîlnesc şi erupţii cutanate pruriginoase. Aceste simptome pot fi însoţite de hepato- şi / sau splenomegalie, anemie, leucocitoză (11.000—32.000), eozinofilie. La unii pacienţi au fost găsite teste Coombs pozitive cu hiperregenerare eritroblastică în măduvă şi plasmocitoză moderată. La cei mai mulţi există o disproteinemie cu creşterea policlonală sau monoclonală (IgG) a imunoglobulinelor.

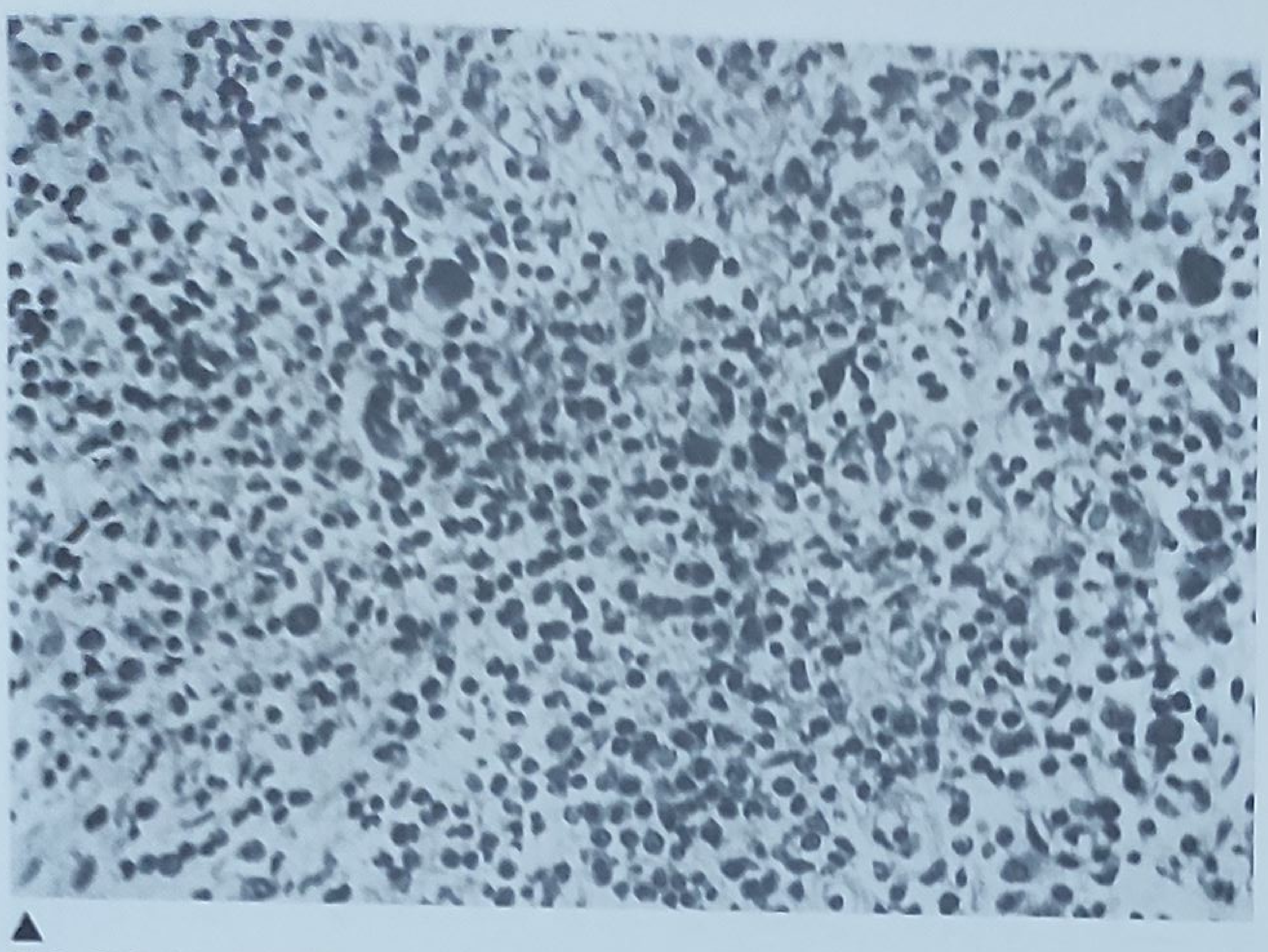
Se obţin remisiuni durabile de cîteva luni pînă la mai mulţi ani prin corticoterapie asociată uneori cu citostatice (alchilante). Cei mai mulţi pacienţi mor în urma unor complicaţii septice cu bacil piocianic sau virus citomegalic.

Modificările histologice ganglionare sînt destul de convergente spre a grupa cazurile într-o entitate anatomoclinică unitară. Există întotdeauna ştergerea structurii, datorită unei exprimate hiperplazii de vase mici, însoţită de o infiltraţie celulară pleomorfă. Intensitatea acestor două fenomene diferă de la caz la caz: adesea se pot recunoaşte sinusurile marginale şi medulare.

Vasele hiperplaziate sînt de dimensiunile venulelor postcapilare şi prezintă un endoteliu hipertrofiat. Sînt înconjurate de limfocite, plasmocite şi celule blastice, cu aspect de limfoblaşti (imunoblaşti); există un număr moderat de mitoze. Se poate întîlni o infiltraţie histiocitară nodulară sau difuză, precum şi eozinofilie. Sînt caracteristice depozitele intercelulare de material amorf, intens eozinofil, uneori PAS pozitiv, semănînd cu hialinul sau amiloidul. La nivelul foliculilor pe cale de dispariţie se observă hiperplazii de celule dendritice, uneori cu caracter epiteloid, rare celule limfoide şi depozitele amorfe menţionate.

Studiul evoluţiei leziunilor prin biopsii repetate arată diminuarea progresivă a numărului celulelor limfoide şi hialinizarea vaselor, modificări foarte exprimate la pacienţii decedaţi.

Aceeaşi hiperplazie vasculară se întîlneşte în pulpa albă splenică, în piele, ficat şi foarte rar în măduva hematogenă.



▲ **FIG. 213** Limfom Hodgkin. Formă granulomatoasă. Polimorfism, celule gigante Reed-Sternberg, fibroză. H-E, 20×10

FIG. 214 Limfom Hodgkin. H-E, 40×10 ▼

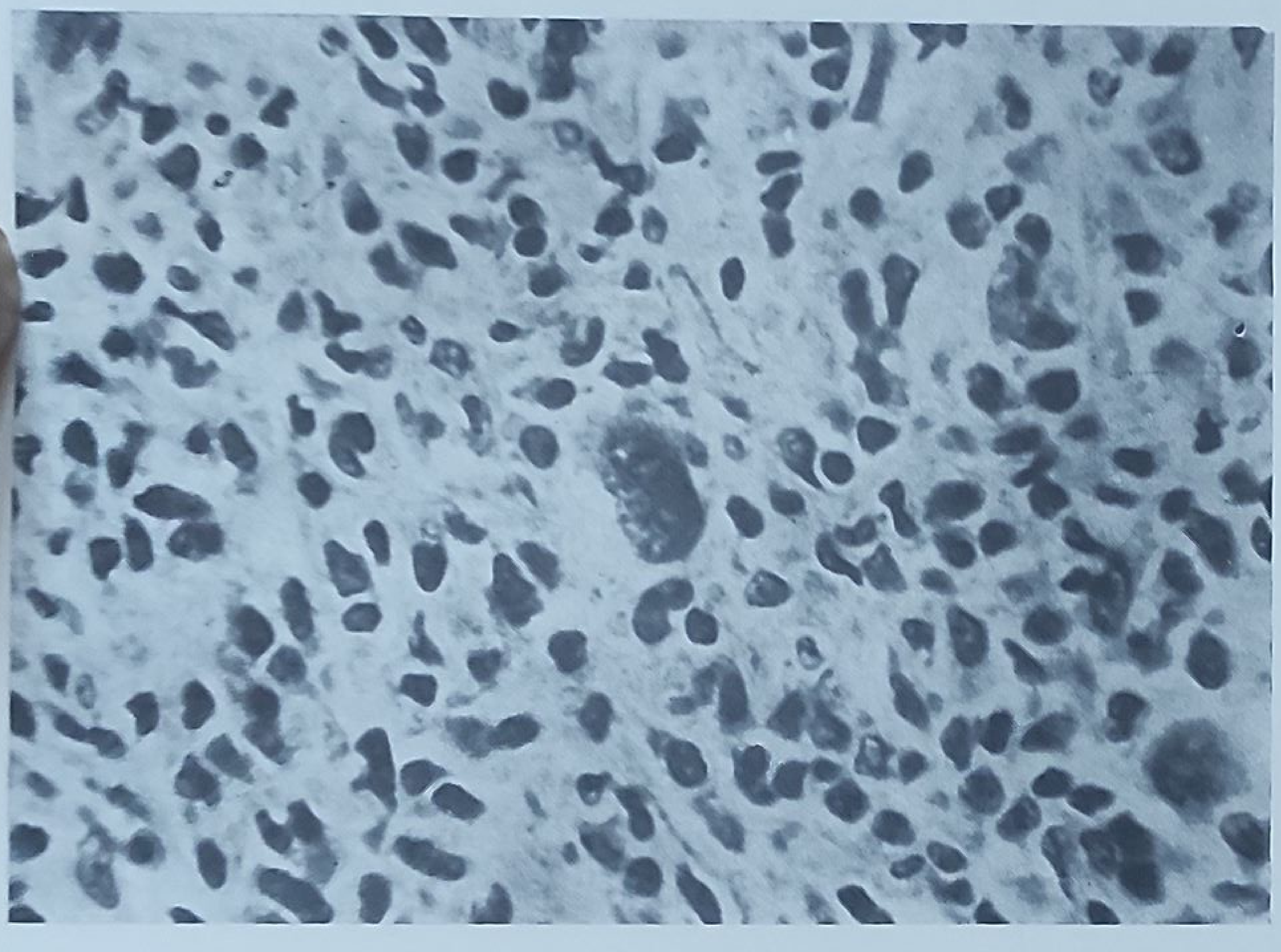
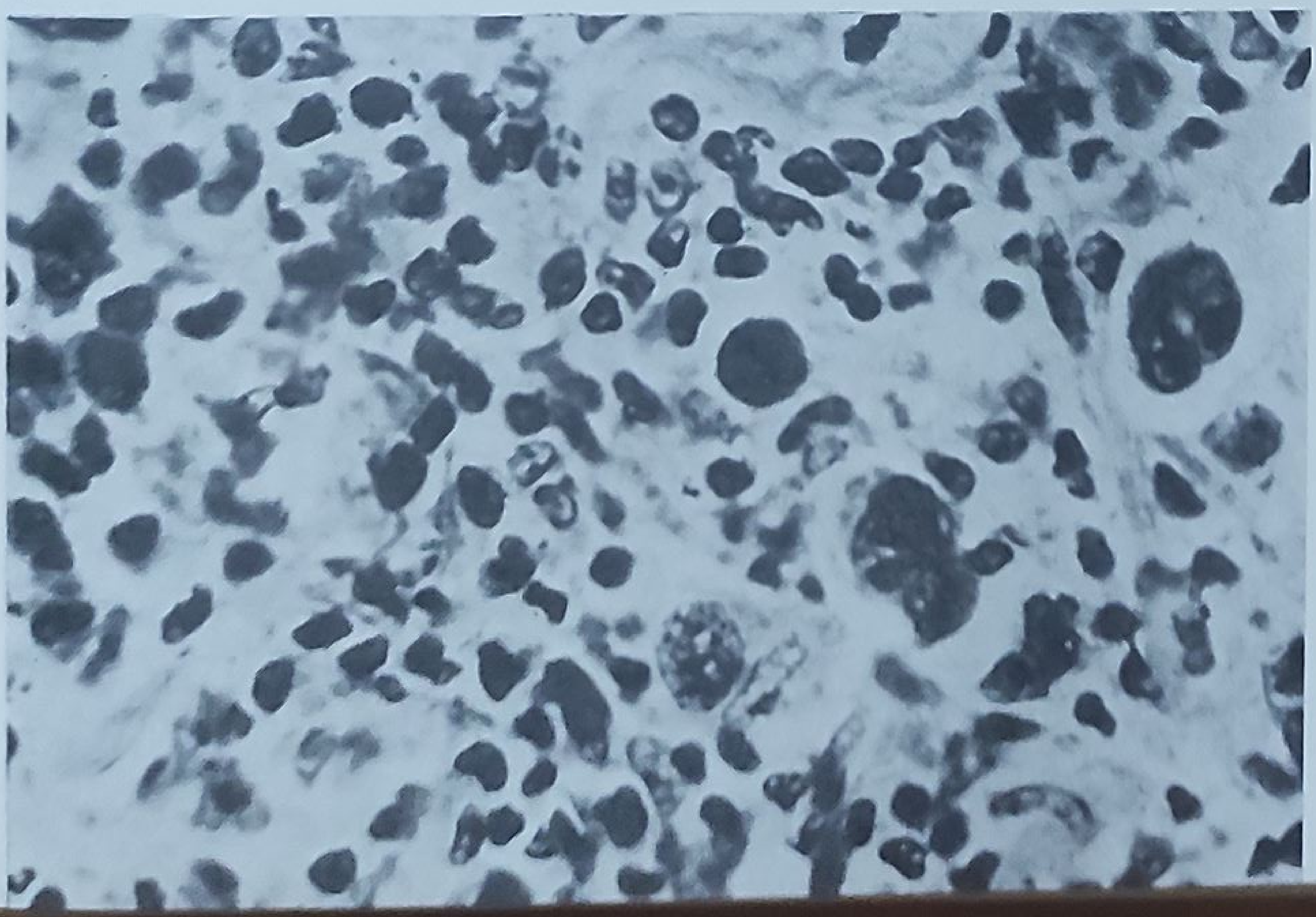
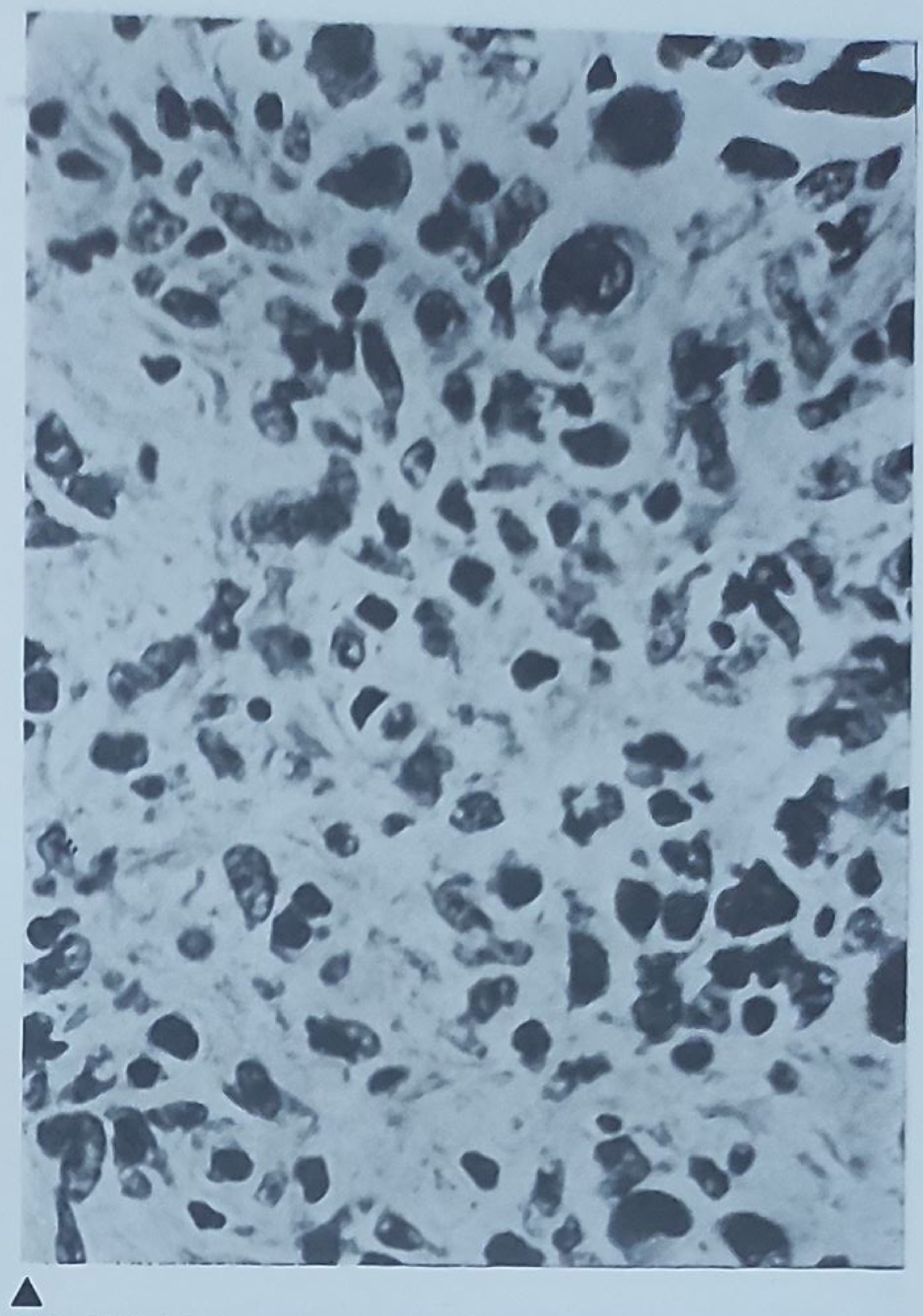


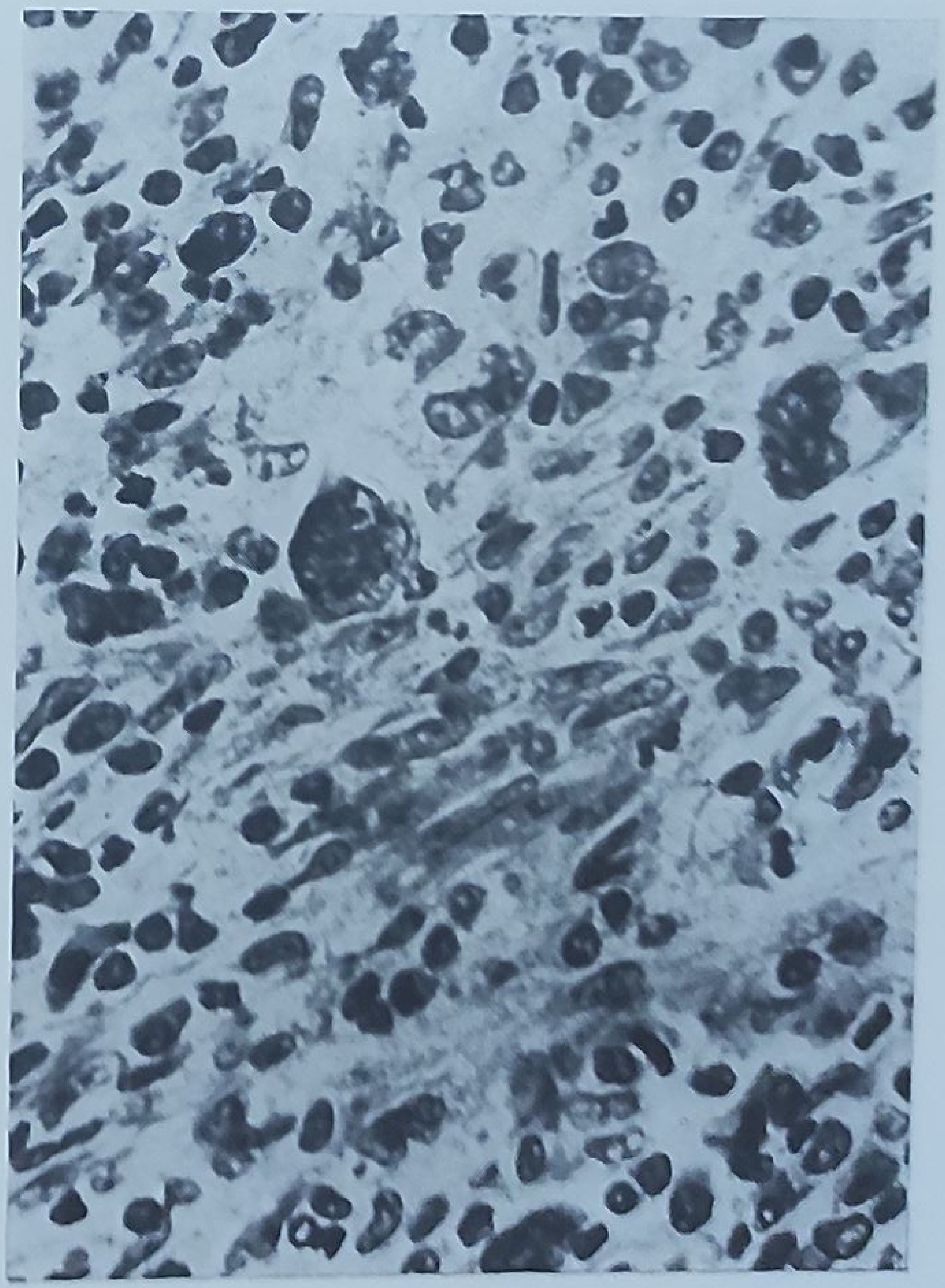
FIG. 215 Limfom Hodgkin. H-E, 40×10 ▼

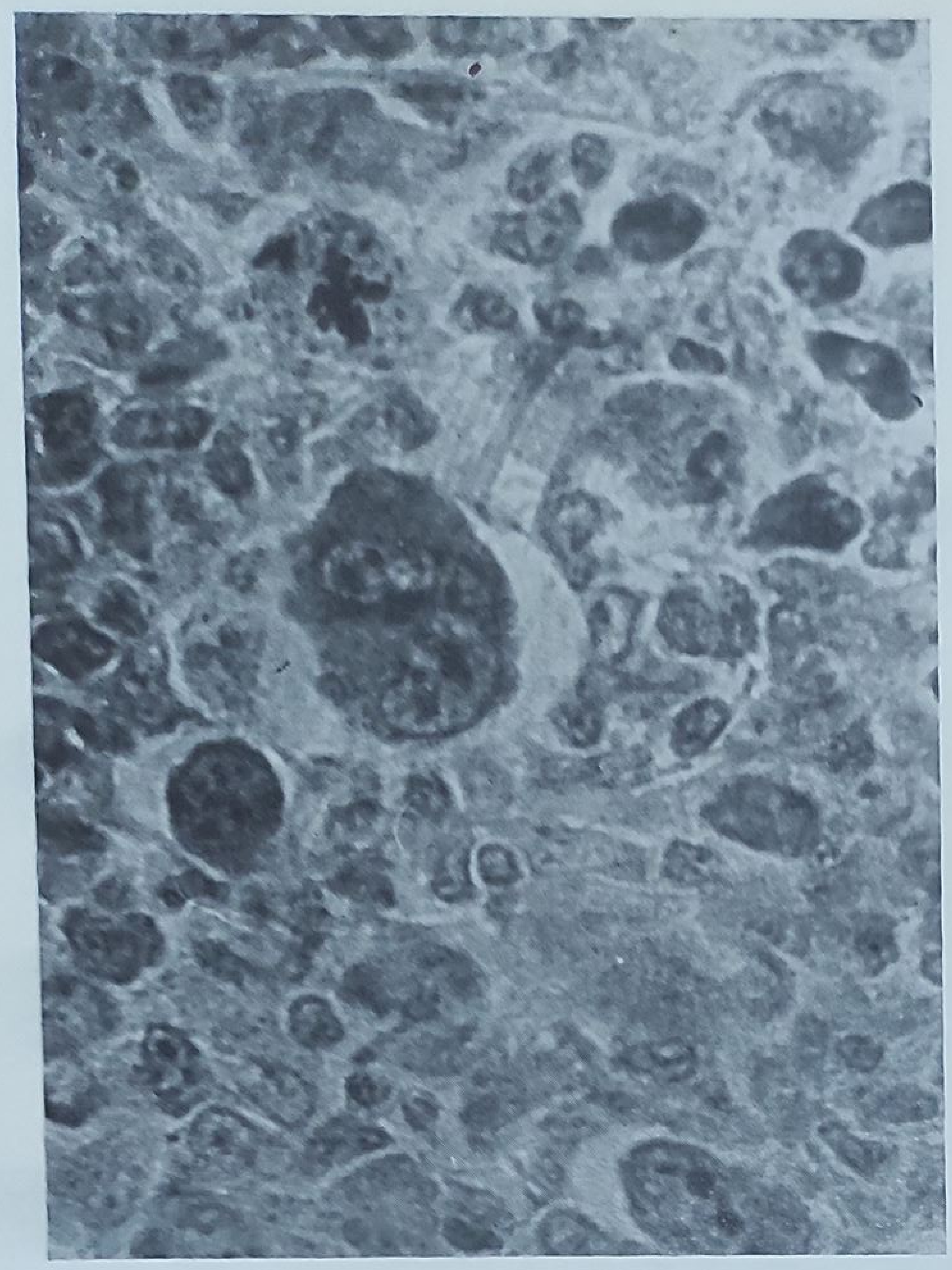




▲ **FIG. 216** Limfom Hodgkin. Celule mari cu nucleu mare, înmugurit, nucleolat (celule Hodgkin). H-E, 40×10

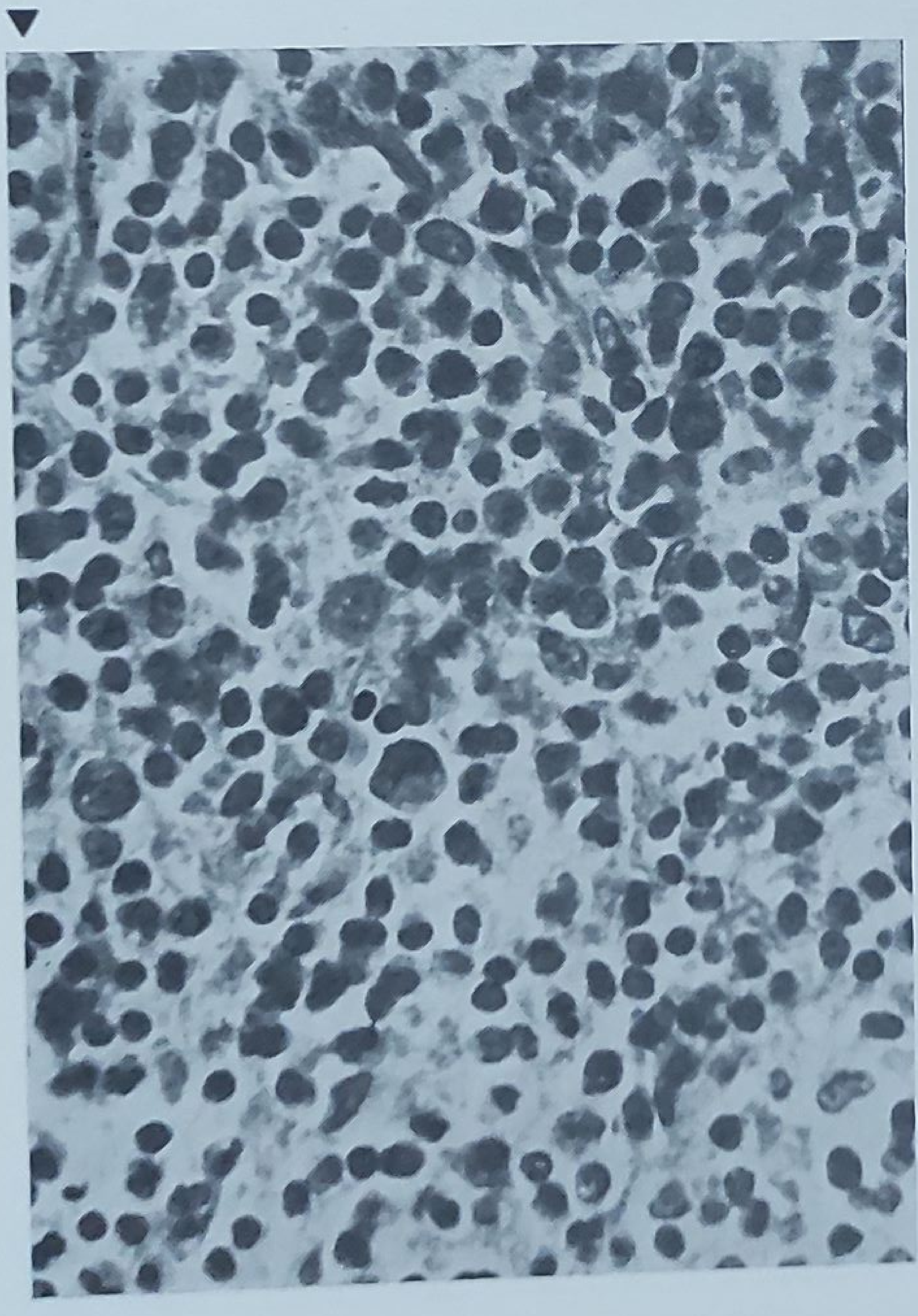
FIG. 217 Limfom Hodgkin. Celule Reed-Sternberg. H-E, 40×10 ▼

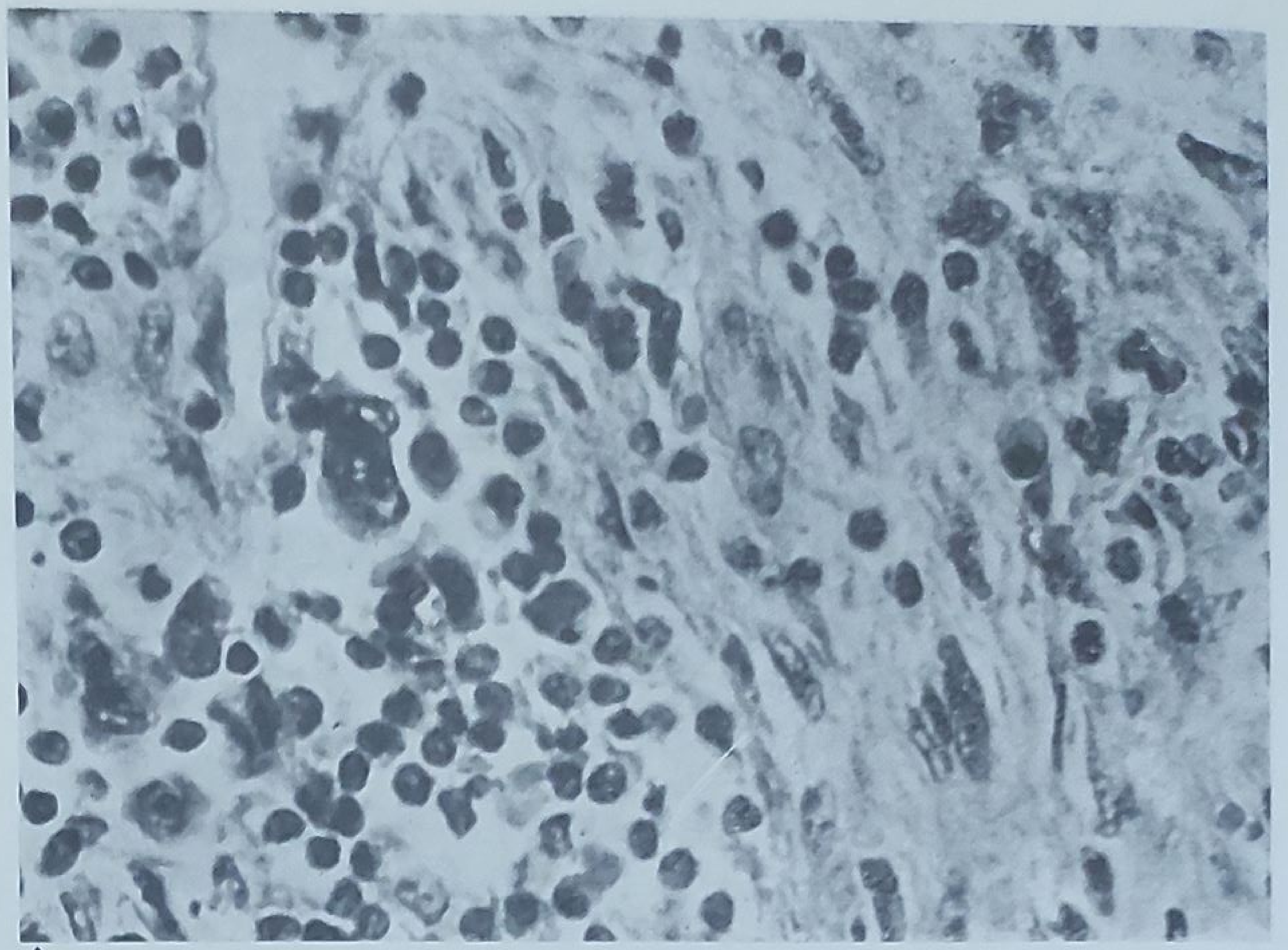




▲
FIG. 218 Limfom Hodgkin. Celule Reed-Sternberg multinucleolate, cu nucleoli evidenţi şi citoplasmă pironinofilă. Color. Brachet-Kurnick cu verde metil-pironină. 60×10

FIG. 219 Idem. Polimorfism celular (metaplazie mieloidă). H-E, 20×10
▼





▲
FIG. 220 Idem. Fibroza leziunii granulomatoase. H-E, 40×10

FIG. 221 Limfom Hodgkin coexistînd cu tuberculoza. Celule Langhans şi Sternberg. H-E, 20×10
▼

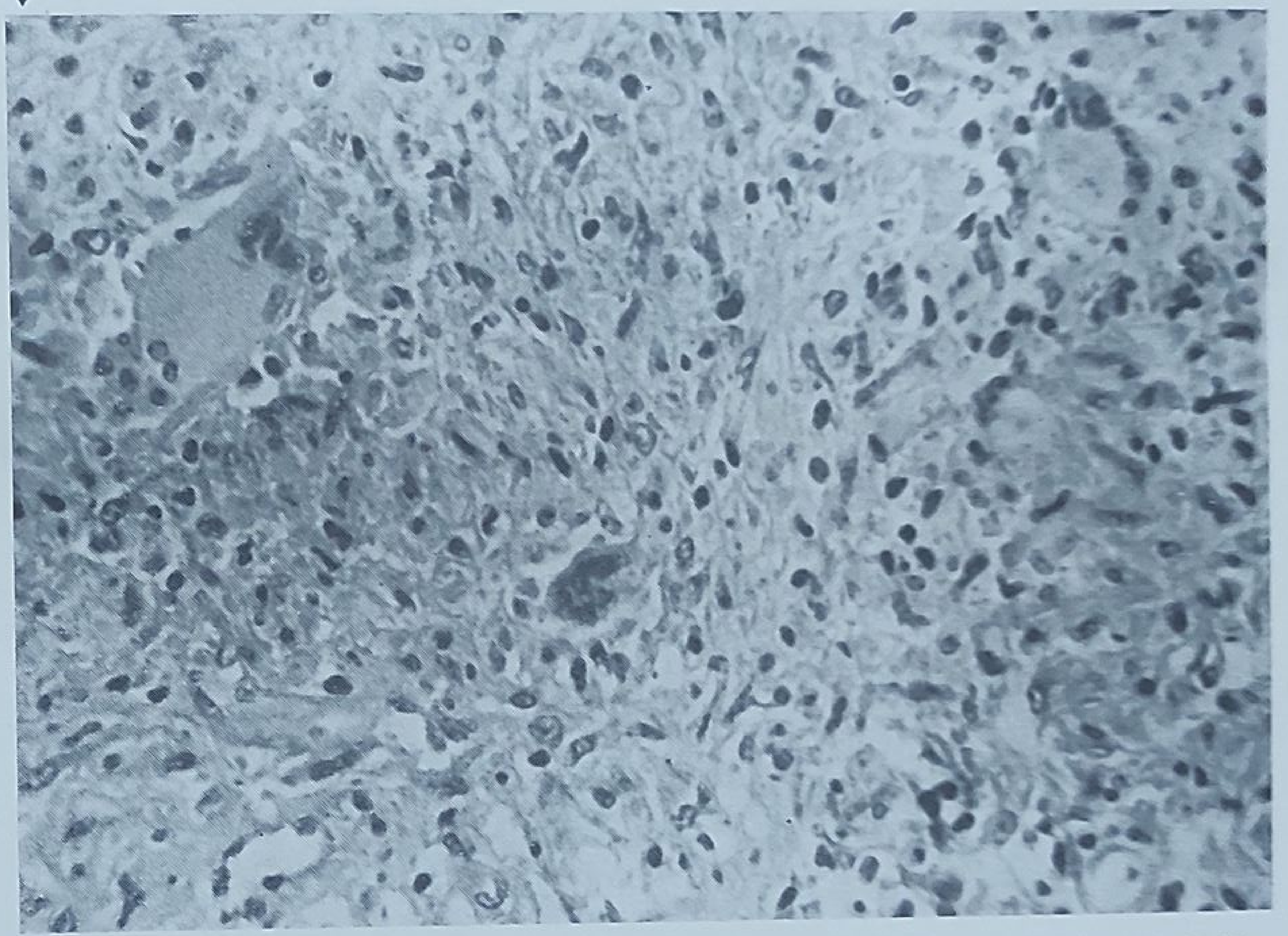
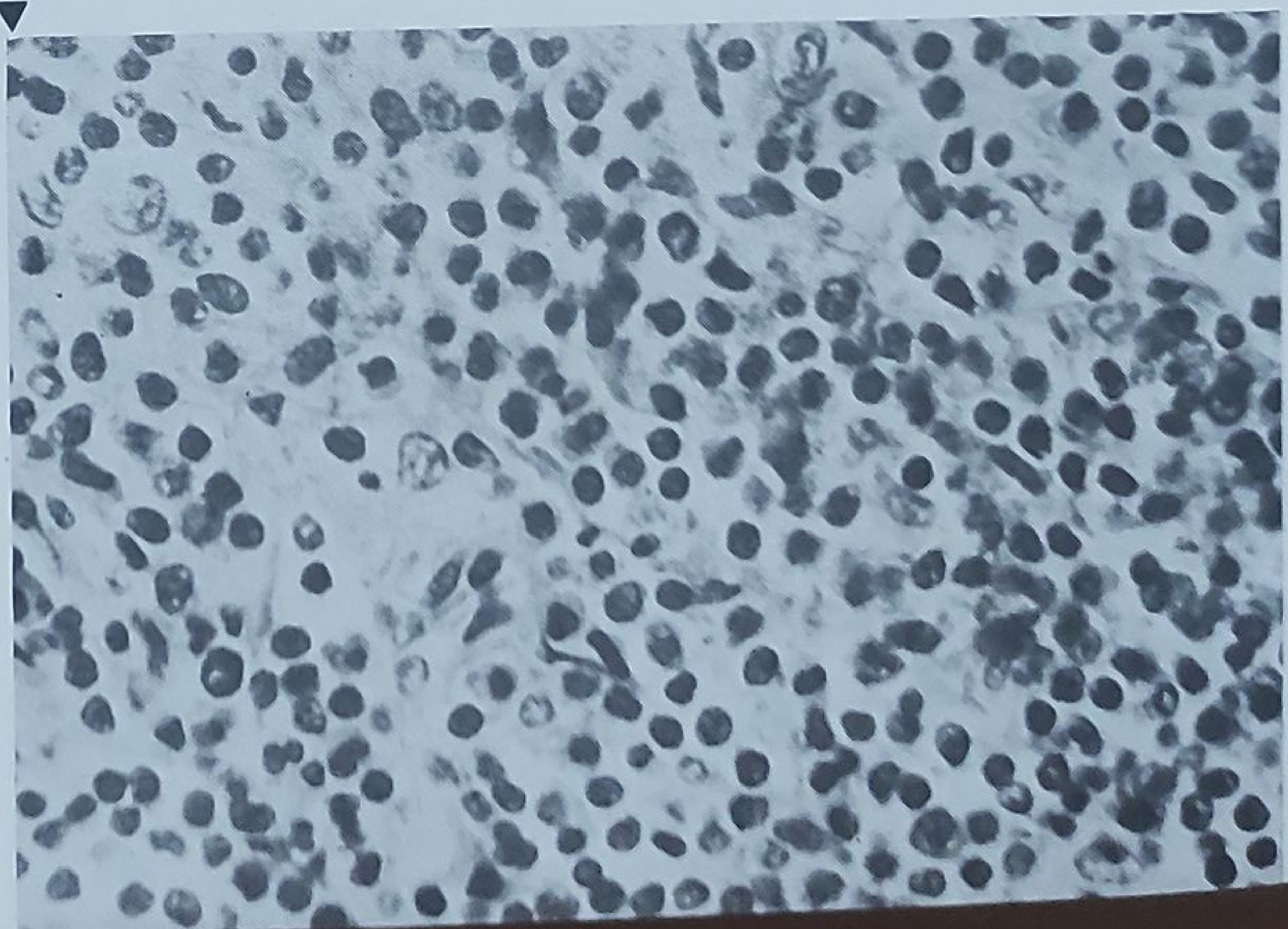
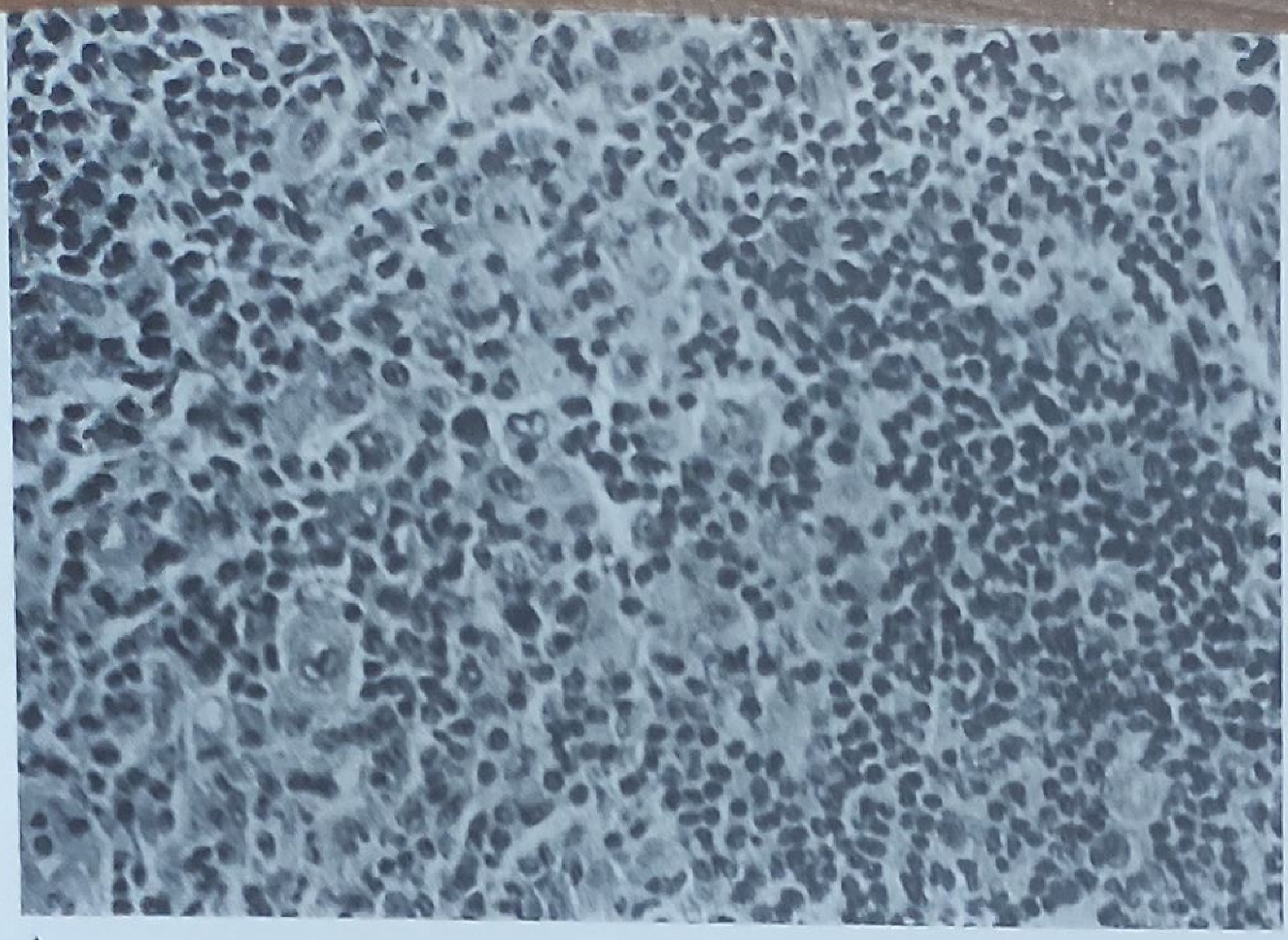


FIG. 222 Paragranulom Hodgkin. Hiperplazie limfoidă cu celule Hodgkin; leziune necaracteristică. H-E, 40×10
▼





▲

FIG. 223 Paragranulom Hodgkin. Hiperplazie limfoidă și histiocitară, celule Hodgkin. H-E, 20×10

FIG. 224 Paragranulom Hodgkin. Hiperplazie limfoidă și histiocitară, celulă Reed-Sternberg tipică. Leziune caracteristică. H-E, 40×10

▼

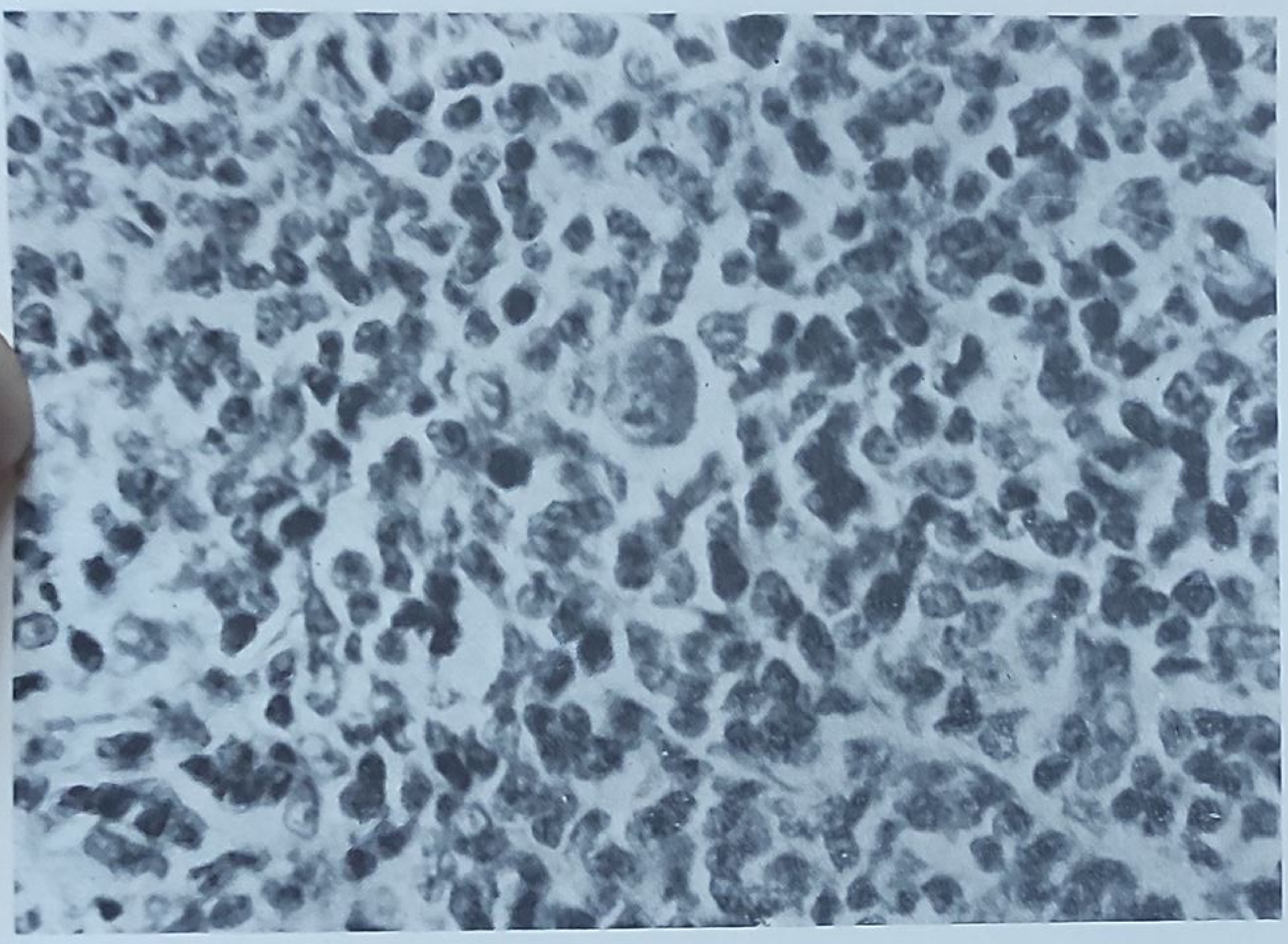
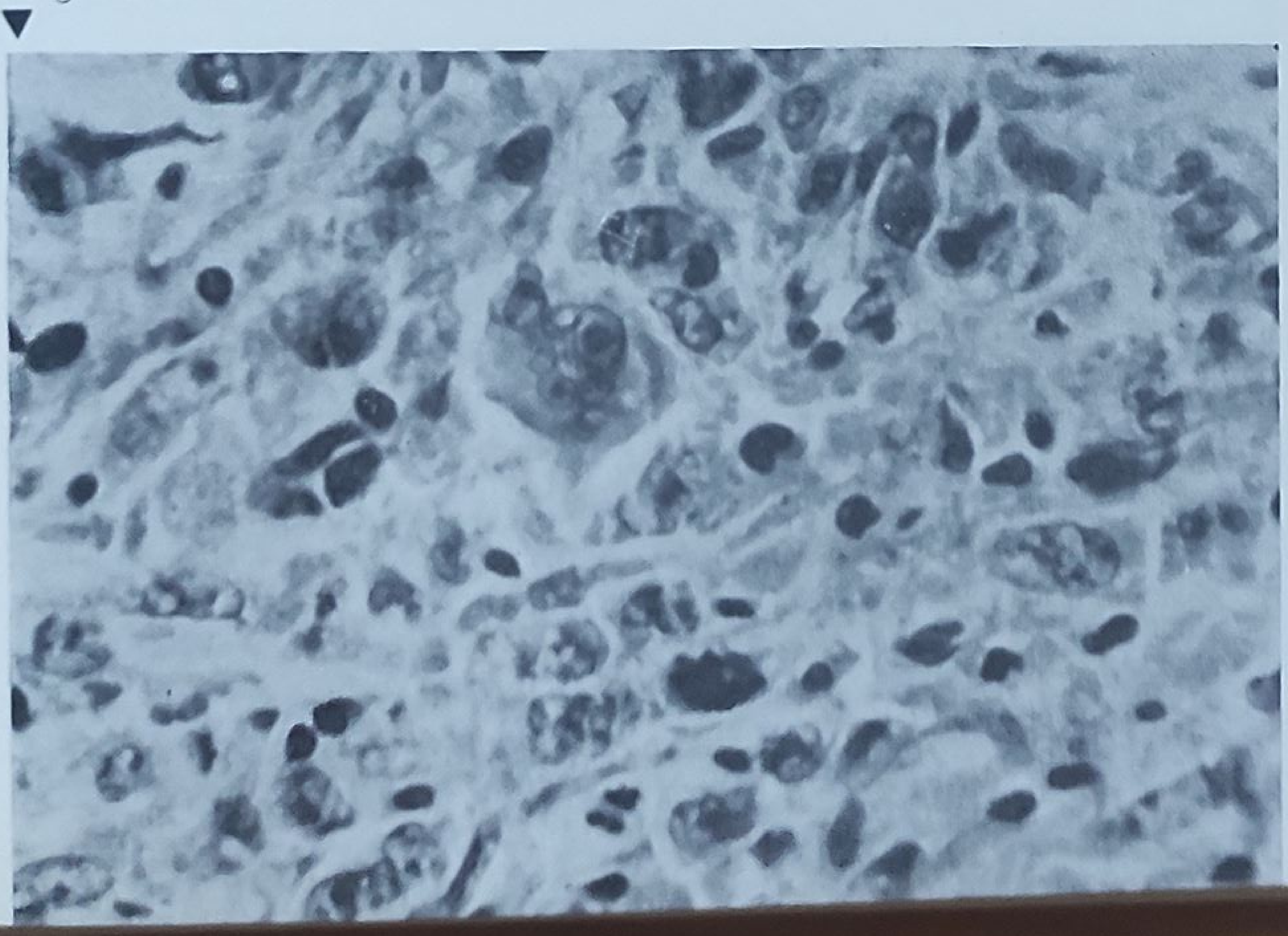
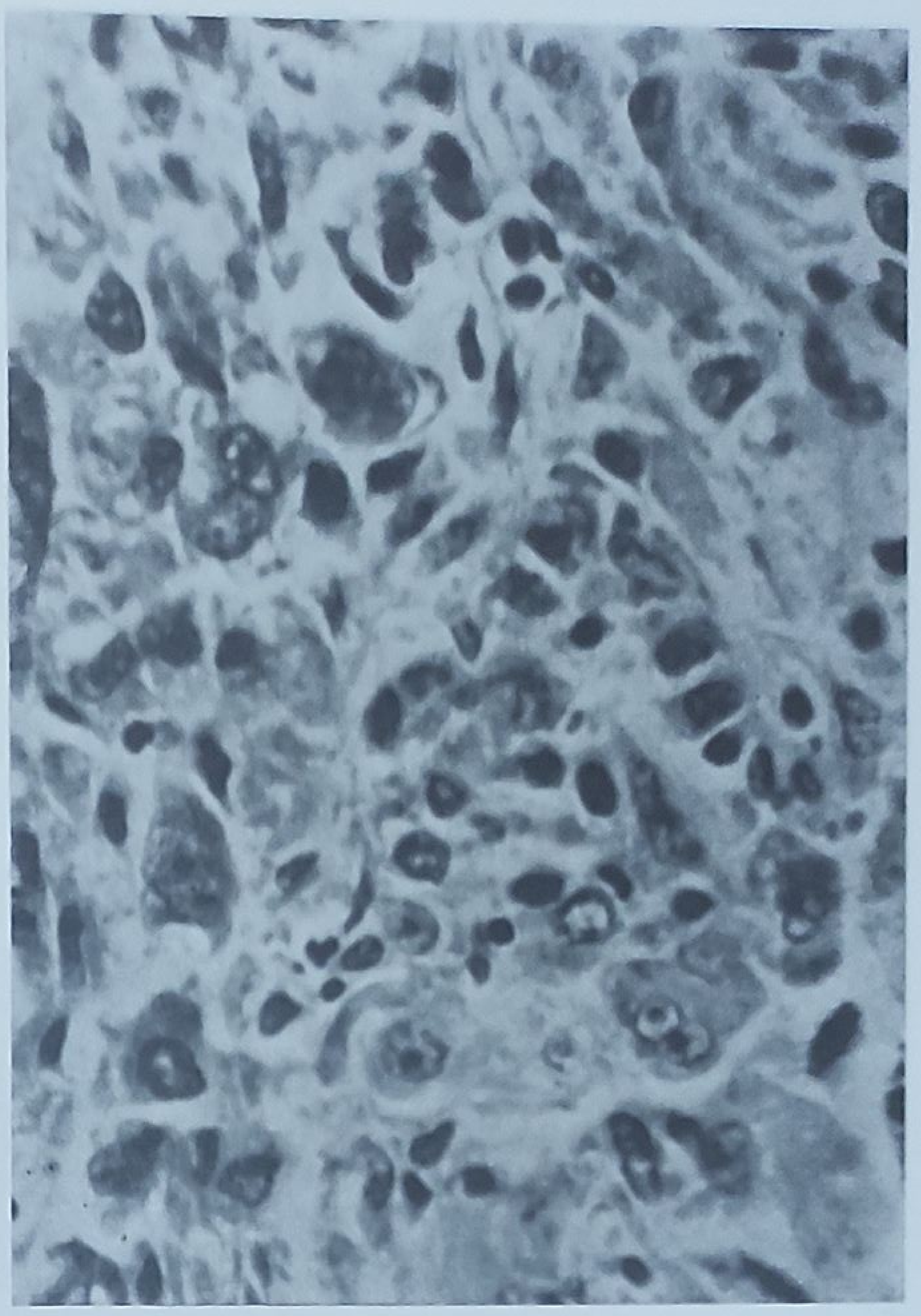


FIG. 225 Sarcom Hodgkin. Modificare cu caracter tumoral, celule Reed-Sternberg monstruoase. H-E, 60×10

▼



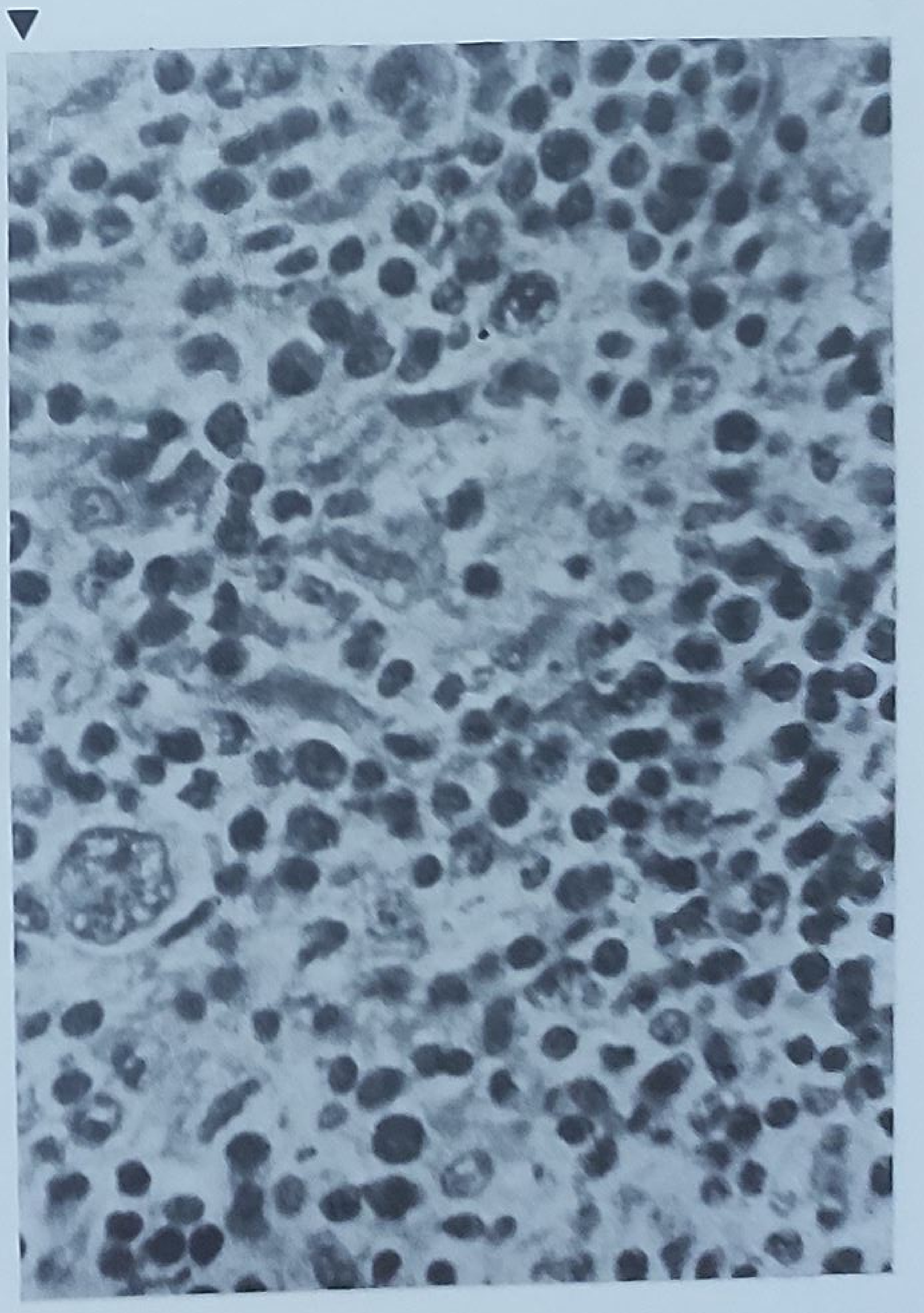


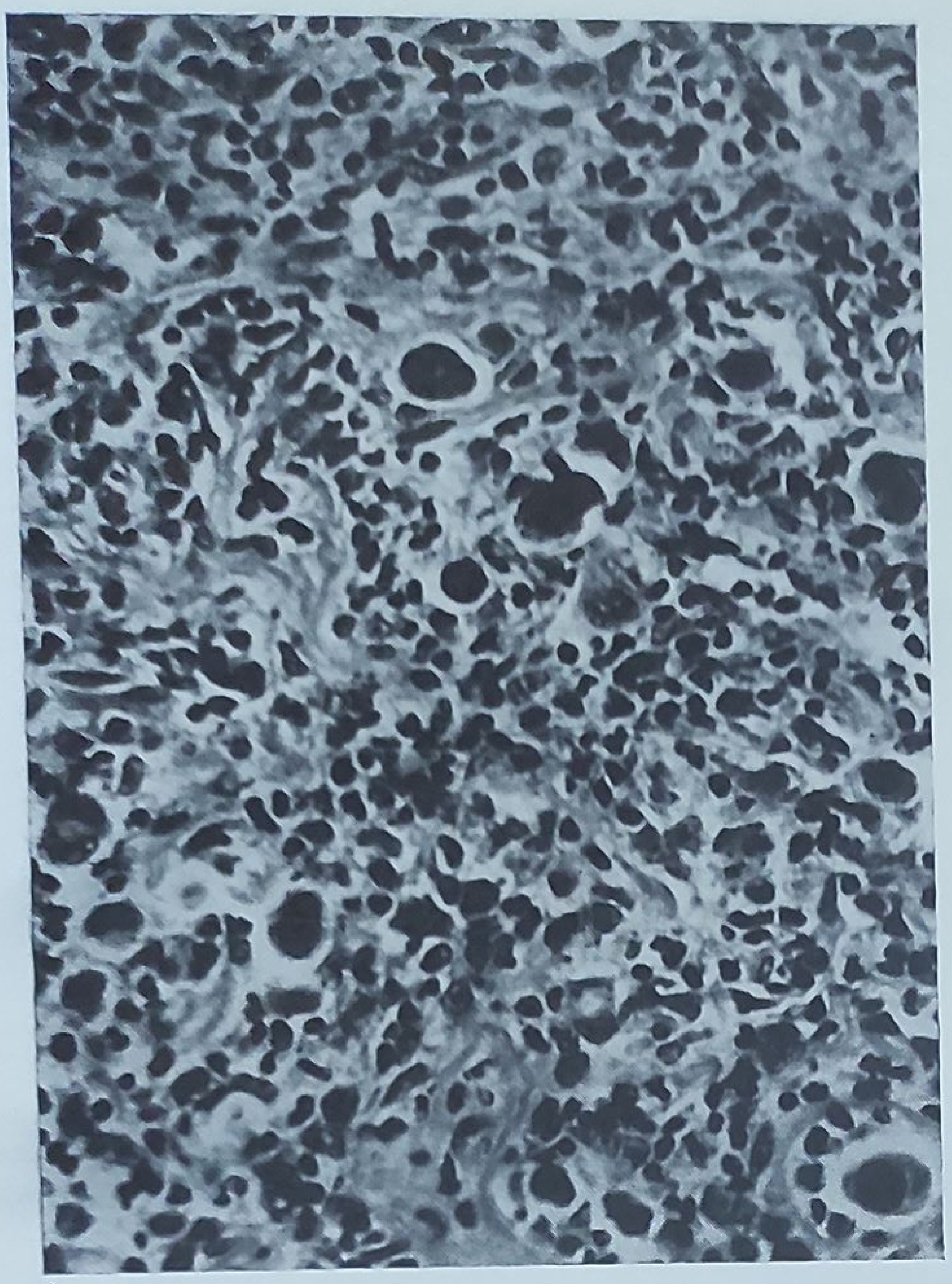
▲

FIG. 226 Sarcom Hodgkin. H-E, 60×10

FIG. 227 Limfom Hodgkin. Hiperplazie limfocitară și/sau histiocitară. H-E, 40×10

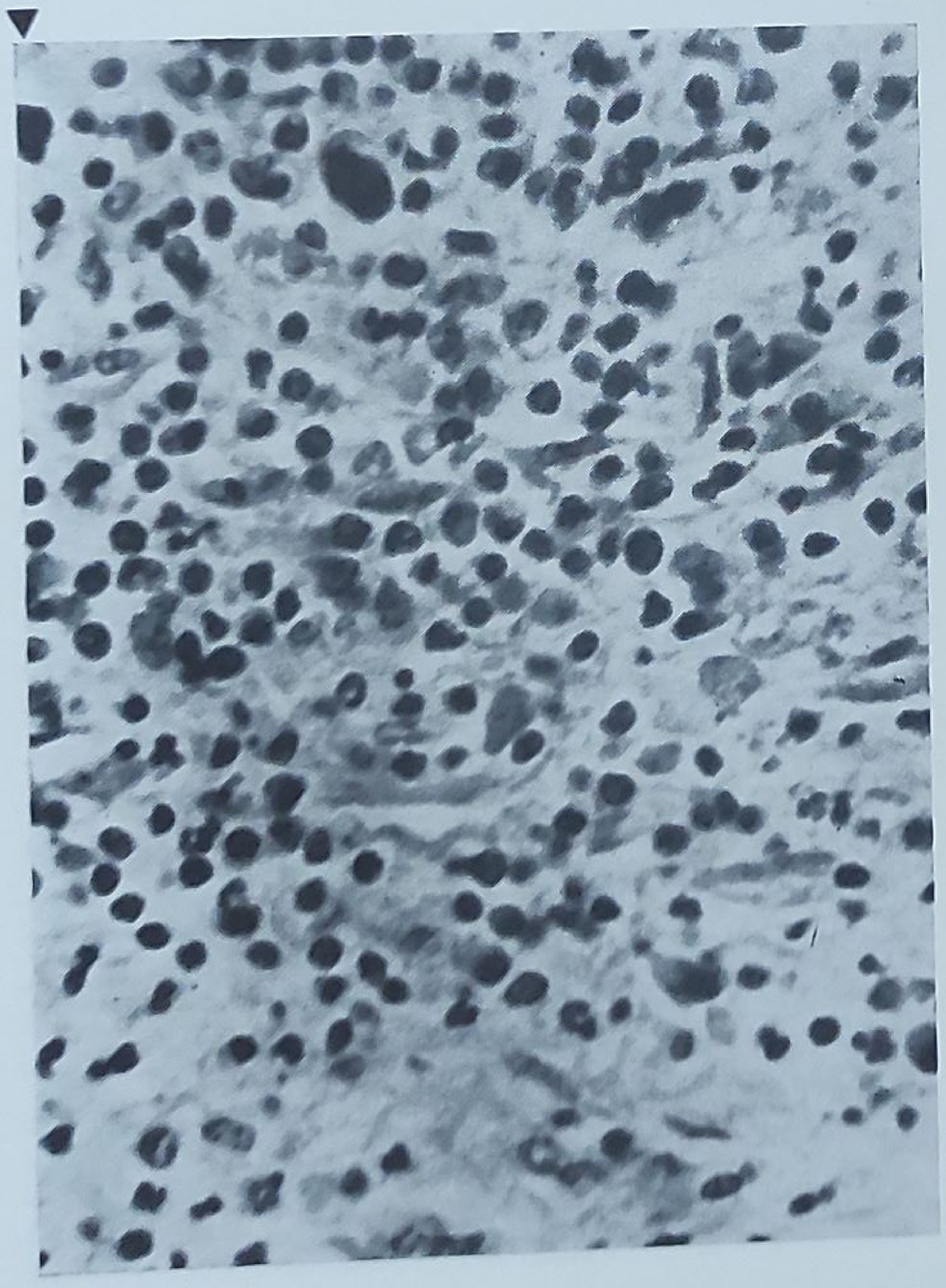
▼

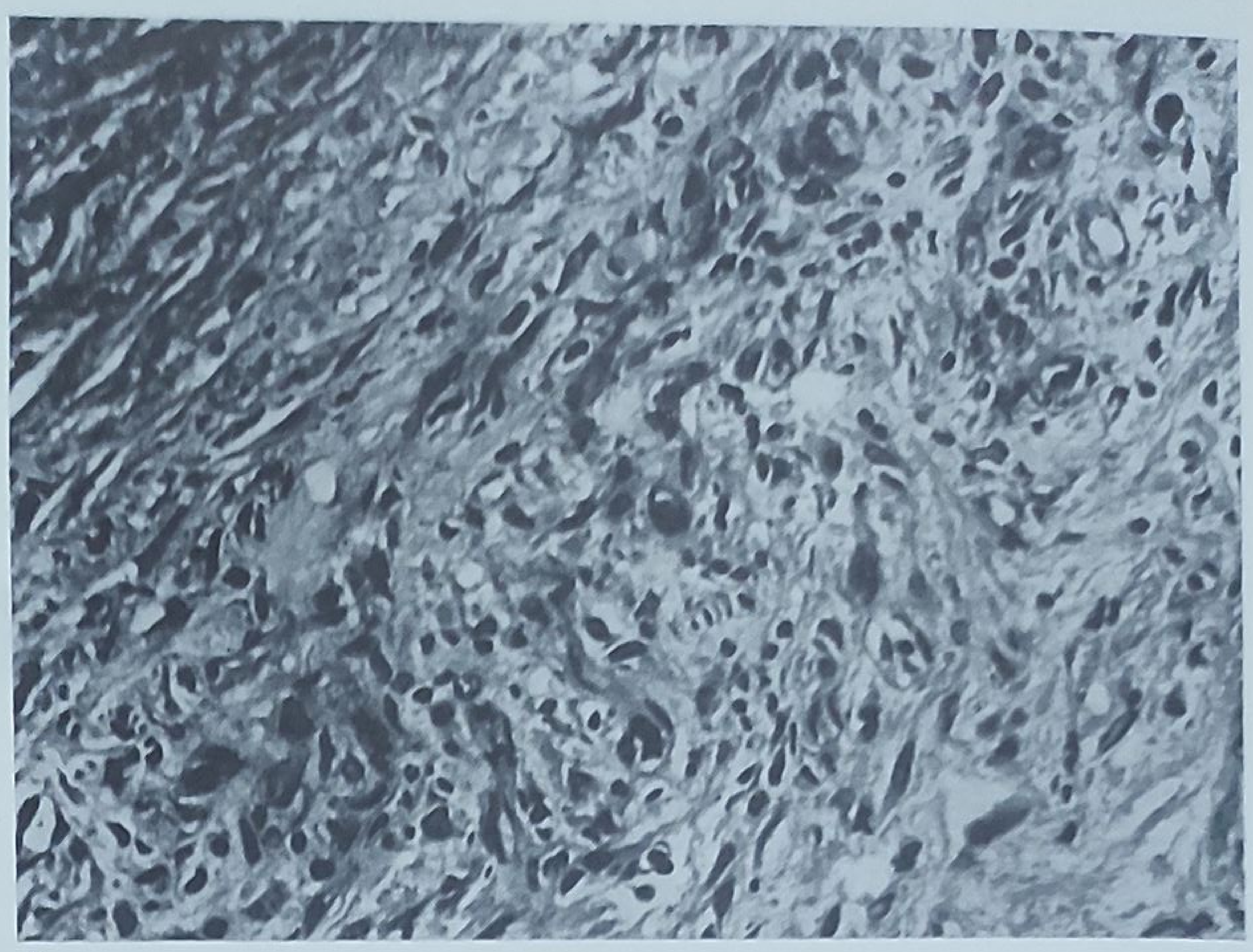




▲
FIG. 228 Limfom Hodgkin. Fibroză nodulară. H-E, 20×10

FIG. 229 Idem. Celularitate mixtă. H-E, 40×10
▼





▲
FIG. 230 Idem. Depleție limfocitară (fibroză difuză). H-E, 20×10

FIG. 231 Idem. Depleție limfocitară (formă reticulară). H-E, 60×10
▼

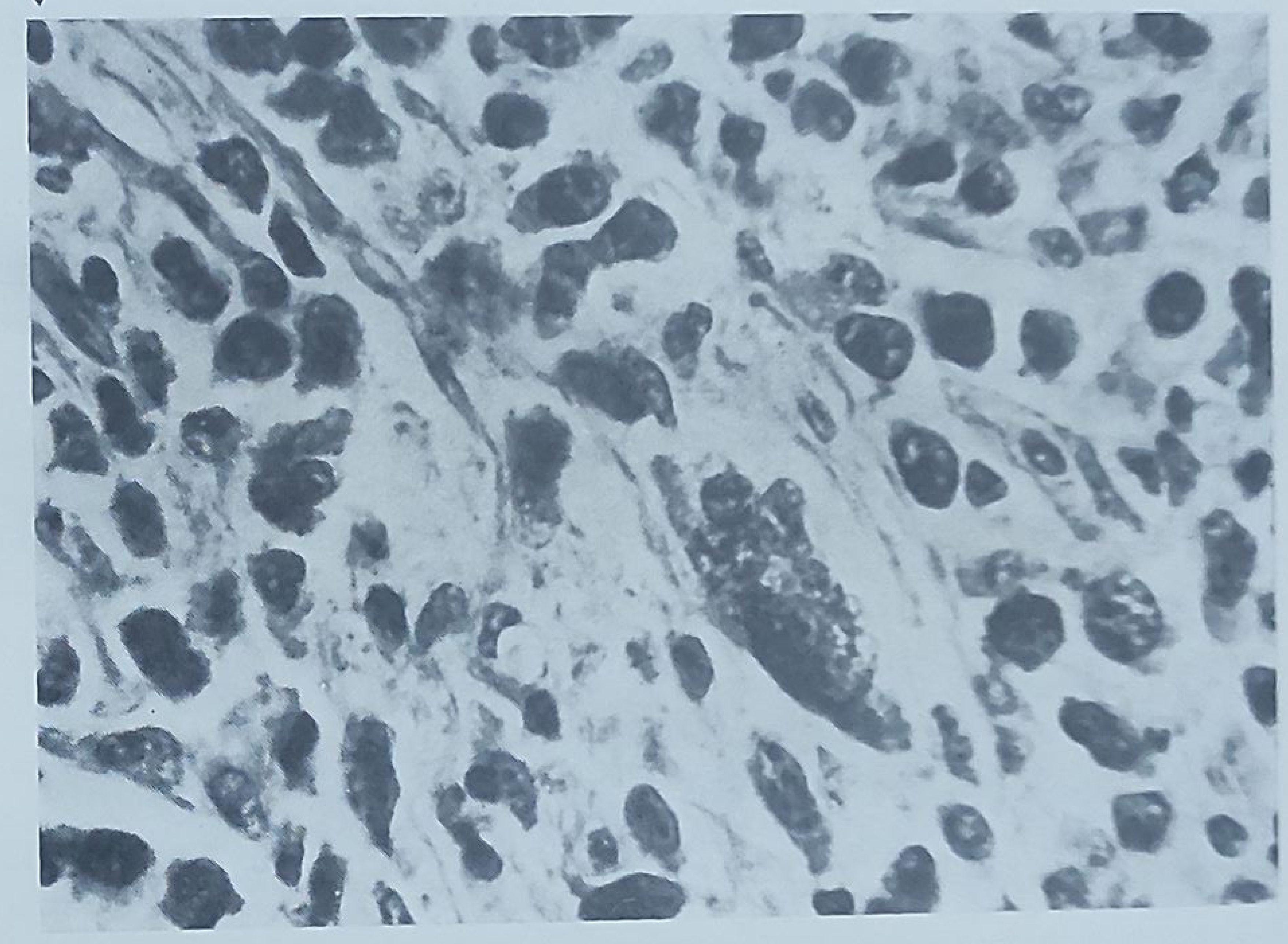
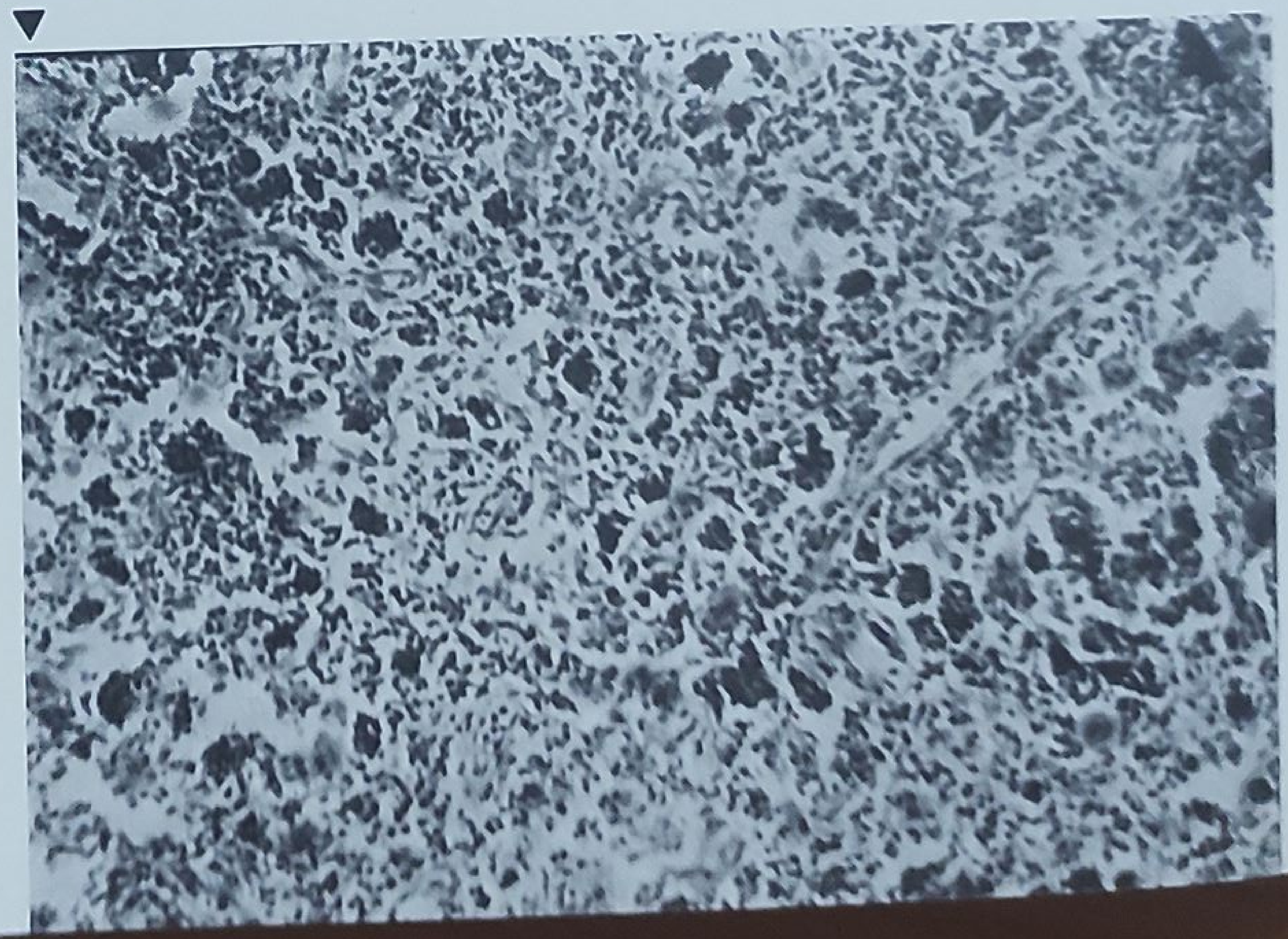
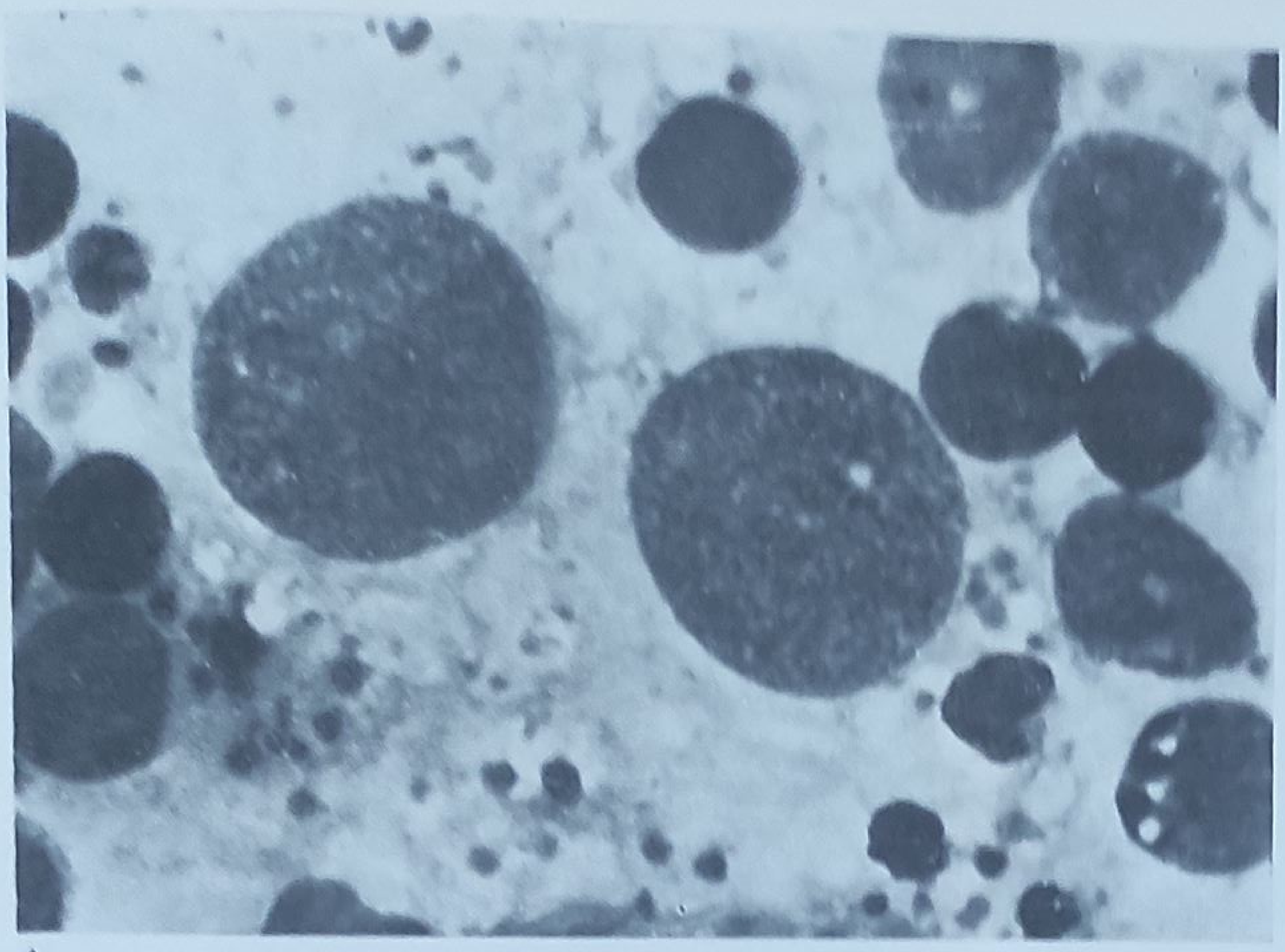


FIG. 232 Idem. Grupări circulare de limfocite. H-E, 10×10
▼





▲
FIG. 233 Limfom Hodgkin. Celulă reticulară cu doi nuclei mari cu activitate macrofagă.

FIG. 234 Idem. O celulă Sternberg cu nucleu mic, rotund, cu doi nucleoli inegali; alături, două celule mari bazofile (origină limfocitară).
▼

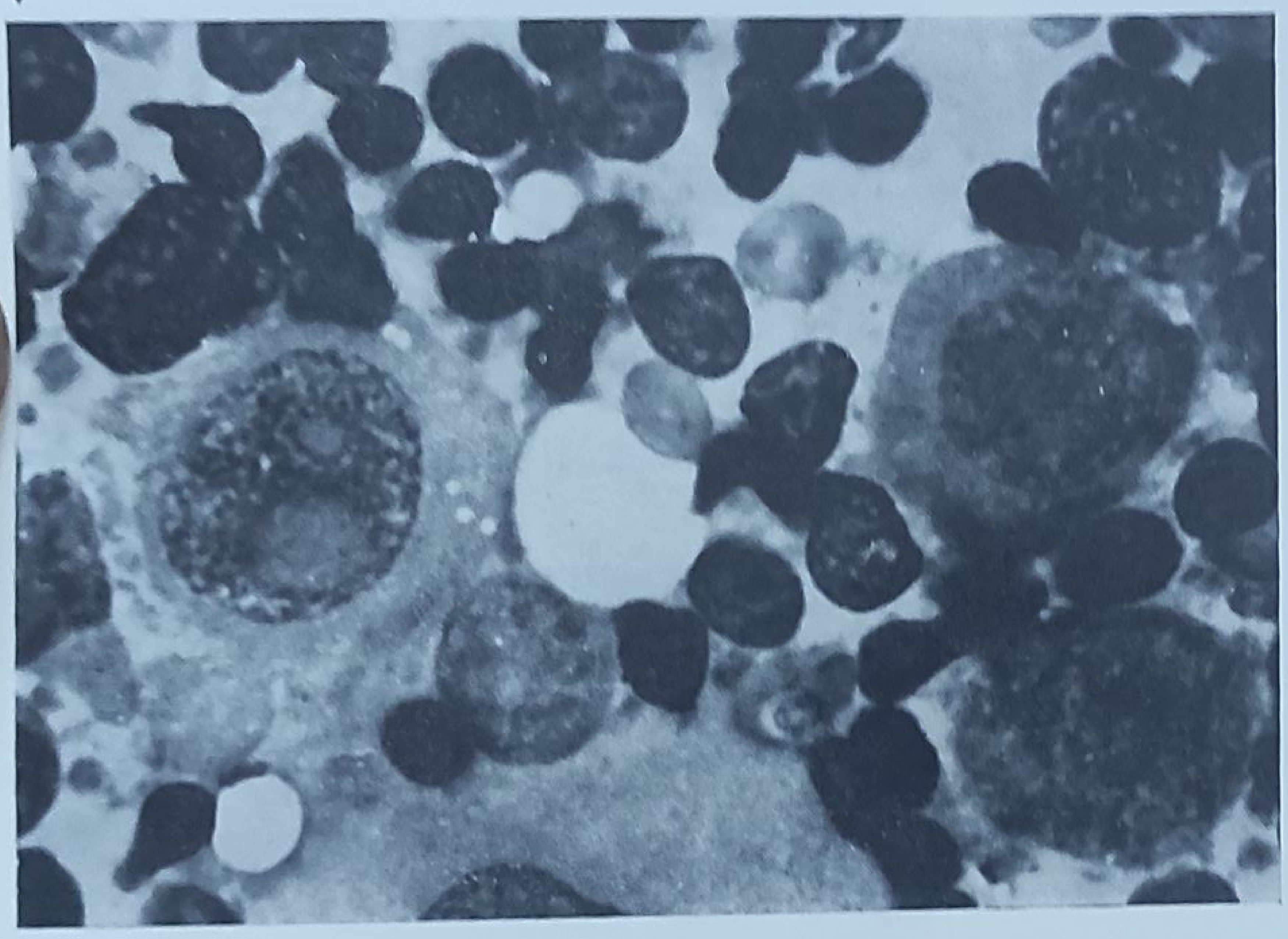
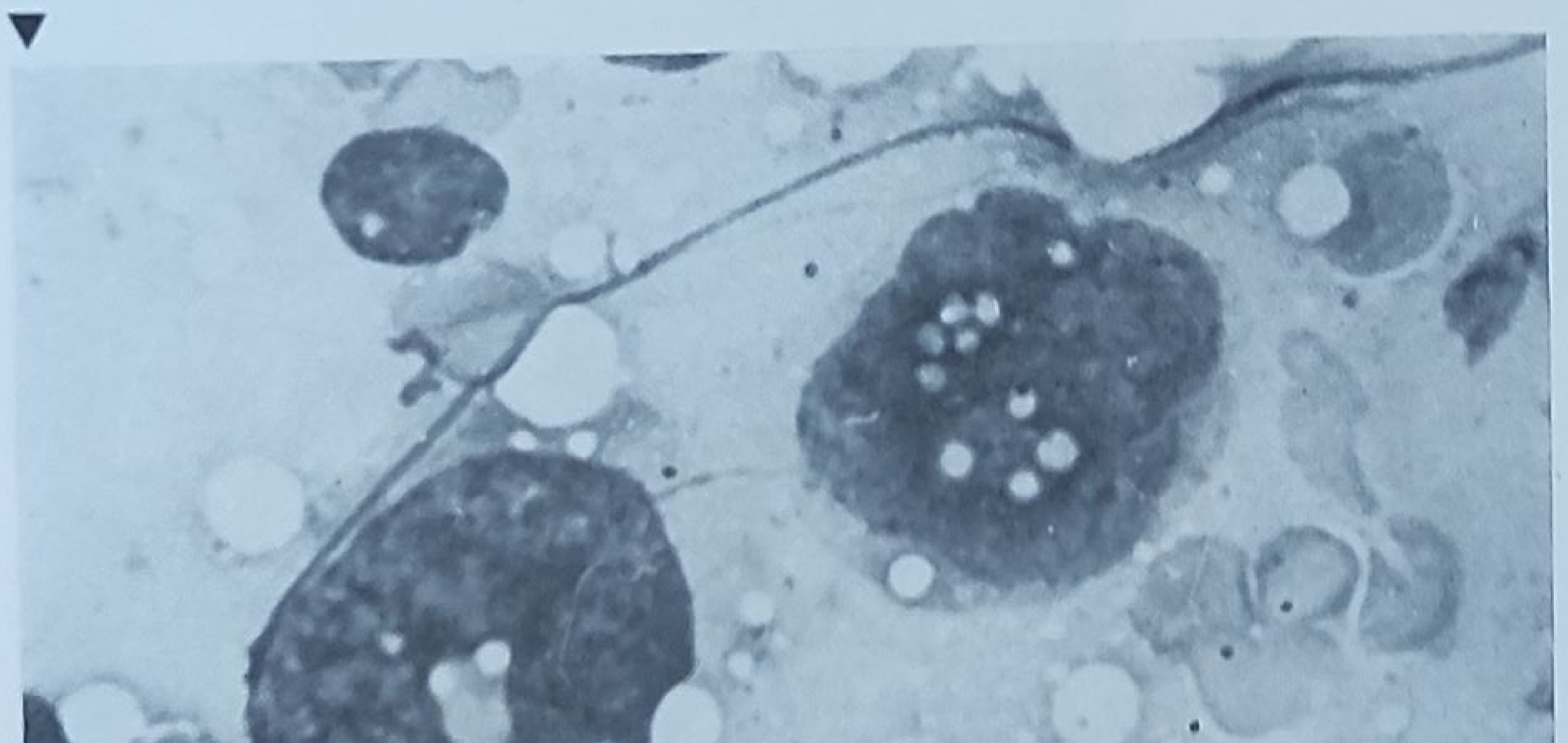
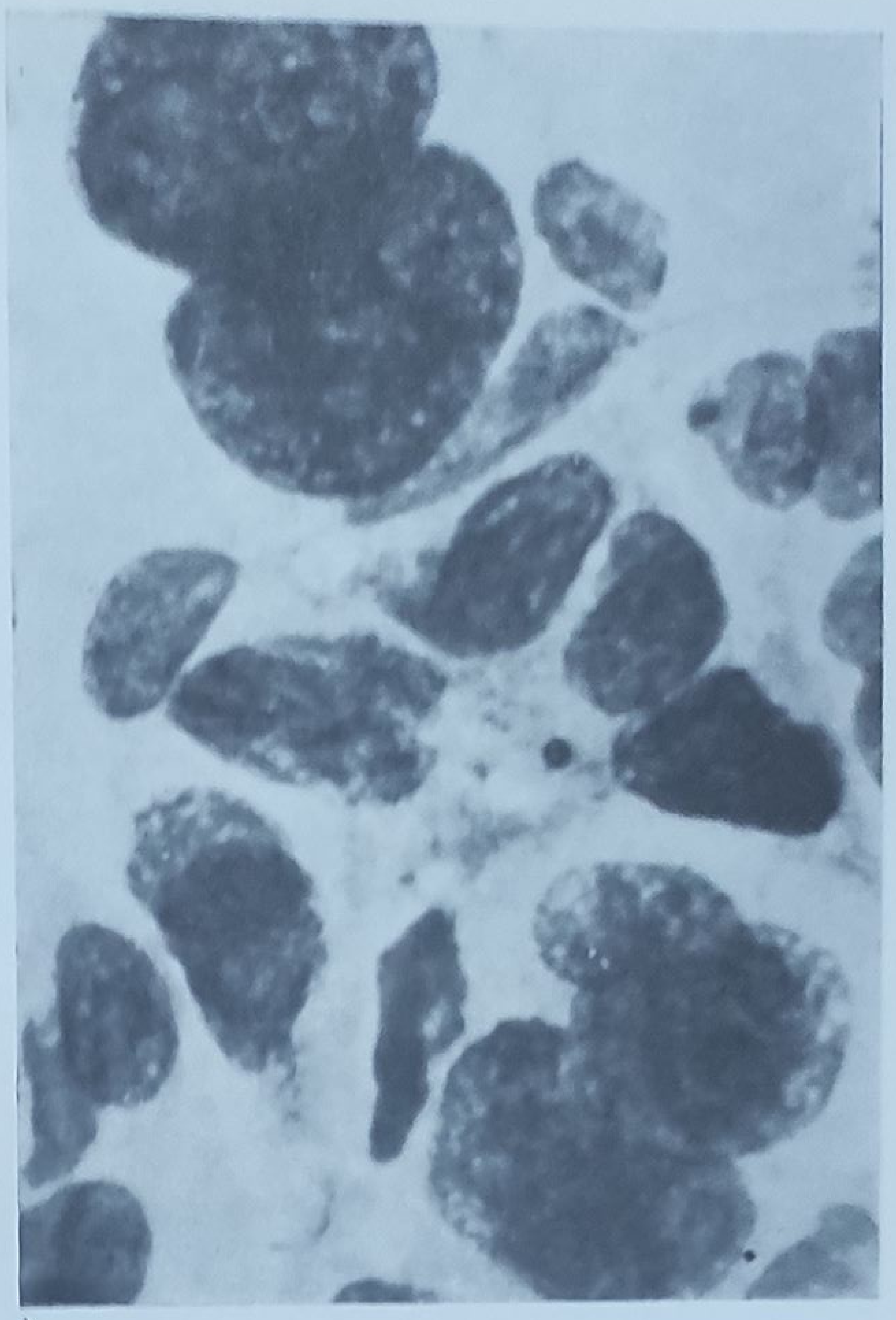


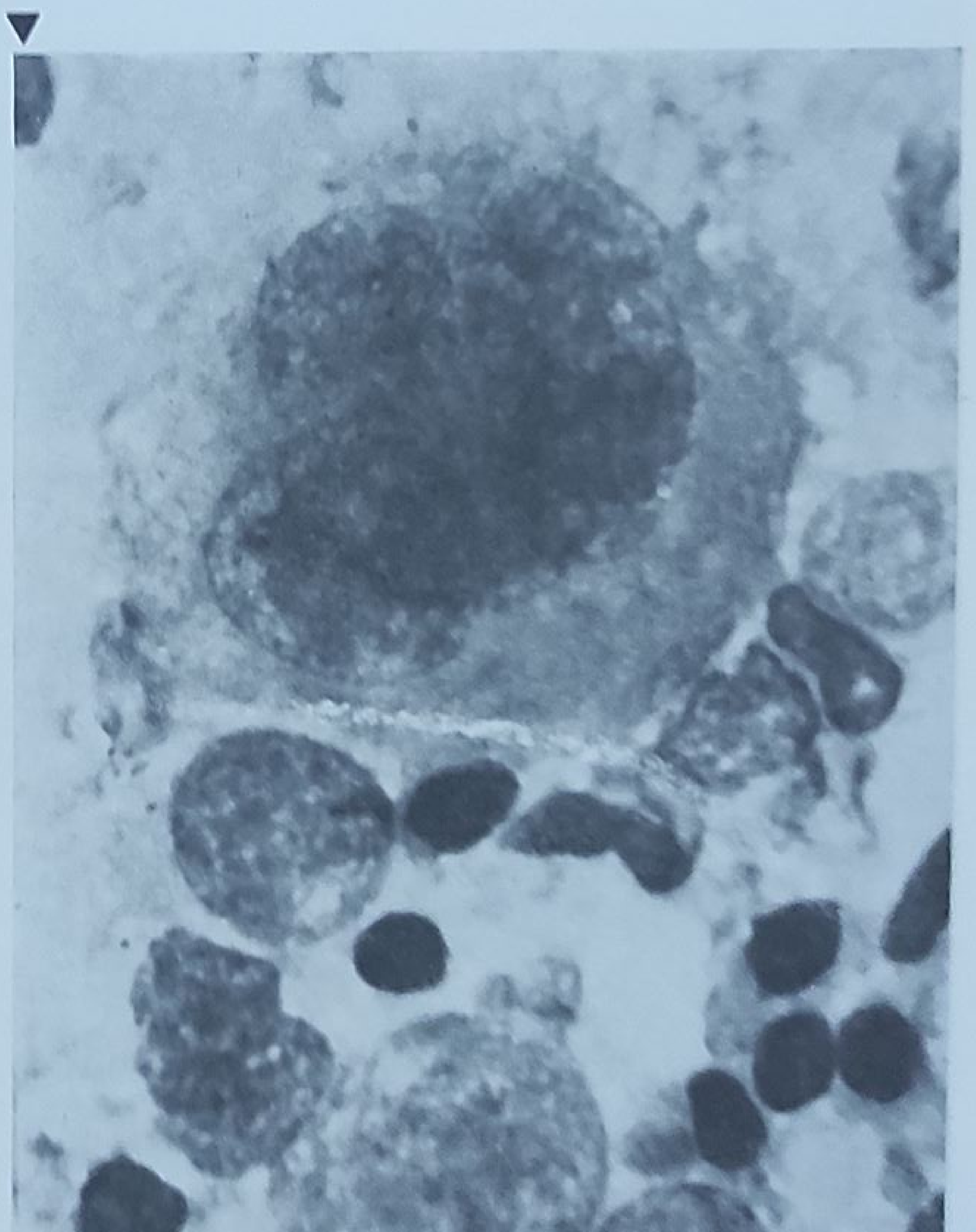
FIG. 235 Idem. Două celule Sternberg cu nuclei polilibaţi.
▼





▲
FIG. 236 Idem. Celulă Sternberg cu nuclei ovoizi, rotunzi şi celulă Sternberg cu mai mulţi nuclei lobulaţi.

FIG. 237 Idem. Celulă Sternberg gigantă polinucleolată. Alături, o celulă pre-Sternberg.
▼



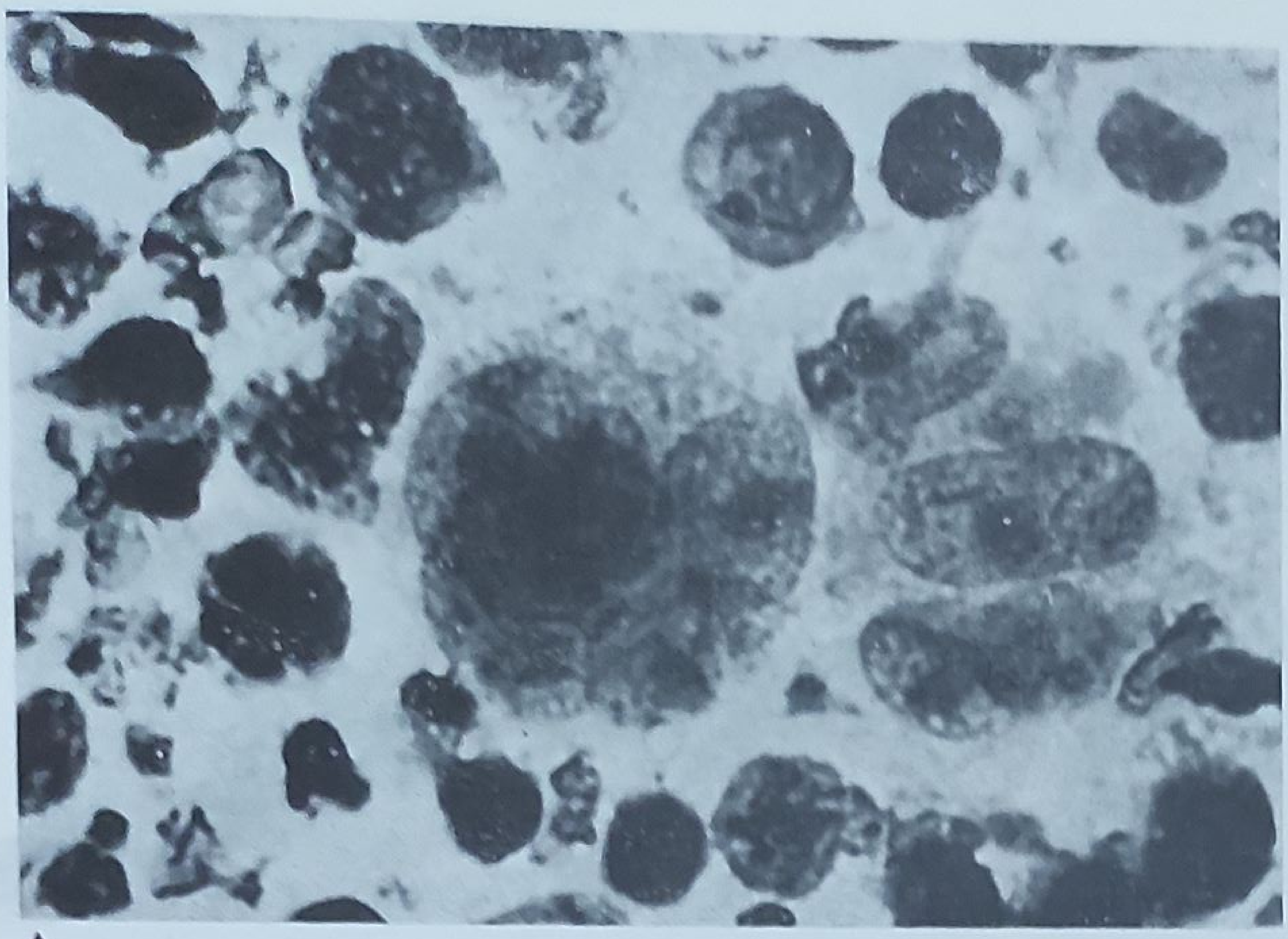


FIG. 238 Limfom Hodgkin. Celule Sternberg cu condensări ale cromatinei.

FIG. 239 Idem. Celulă Sternberg gigantă cu patru sau cinci nuclei, neregulați.

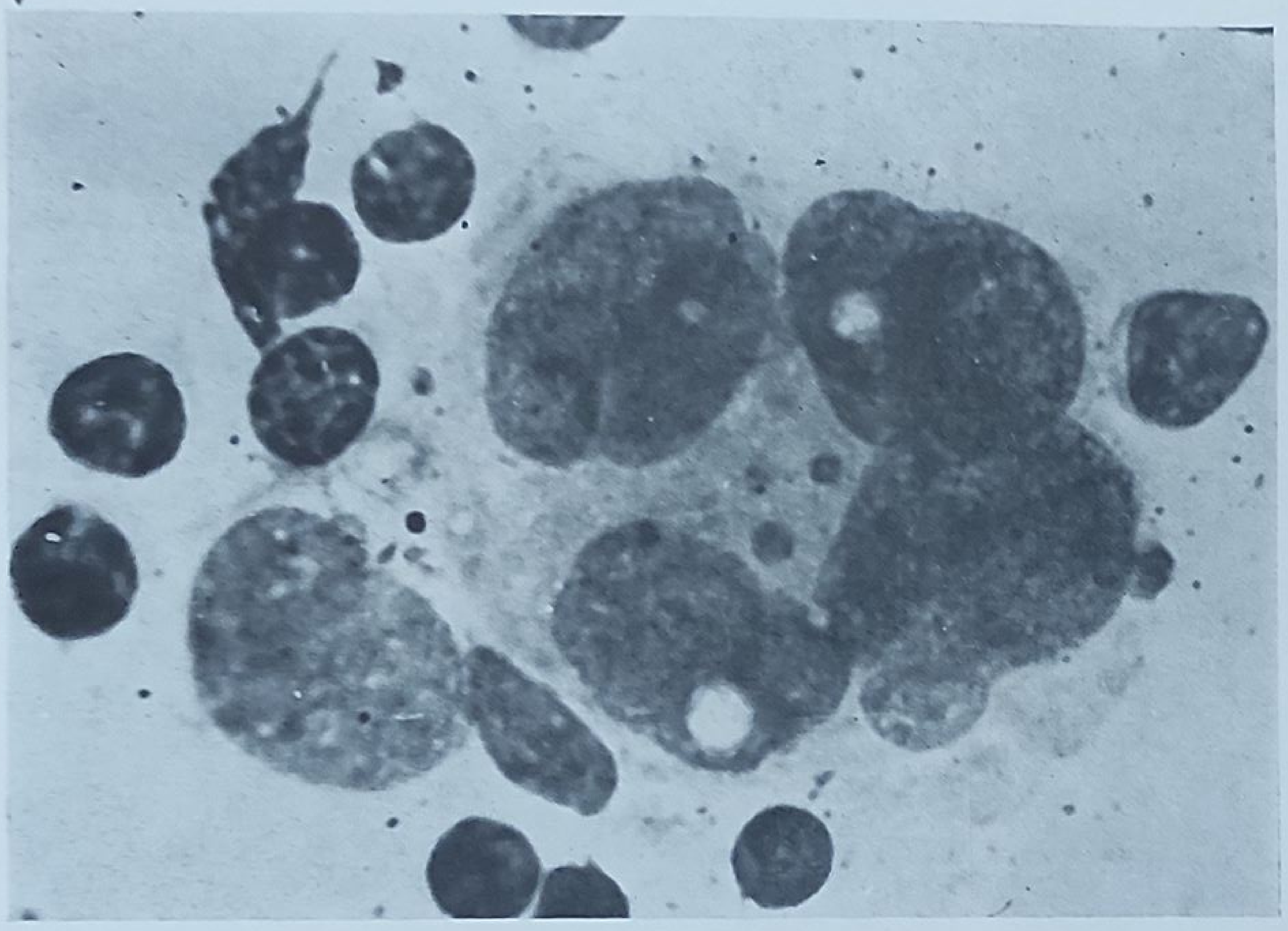
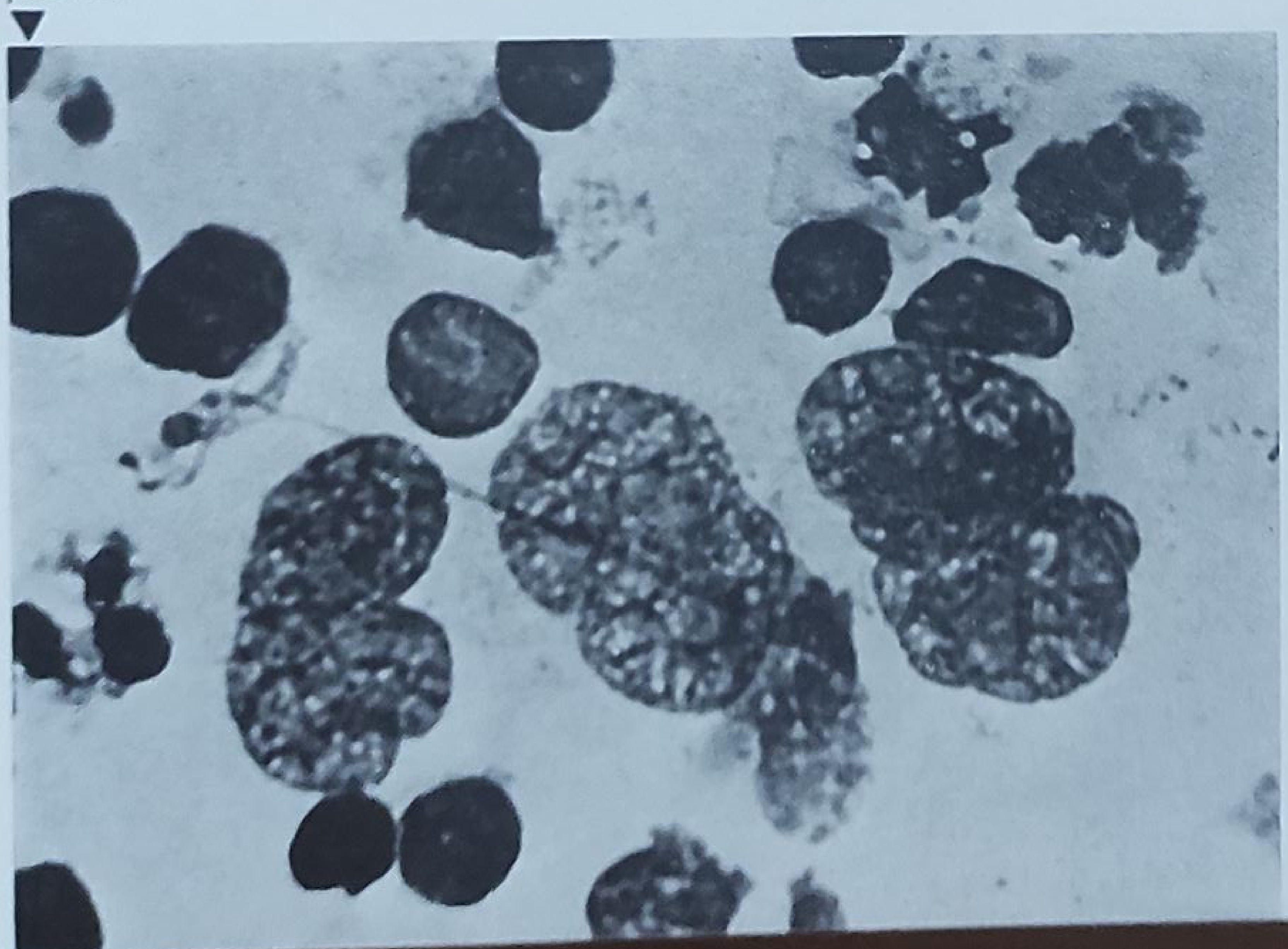


FIG. 240 Idem. Nuclei polilobulați de celule Sternberg îmbătrînite, fără citoplasmă.



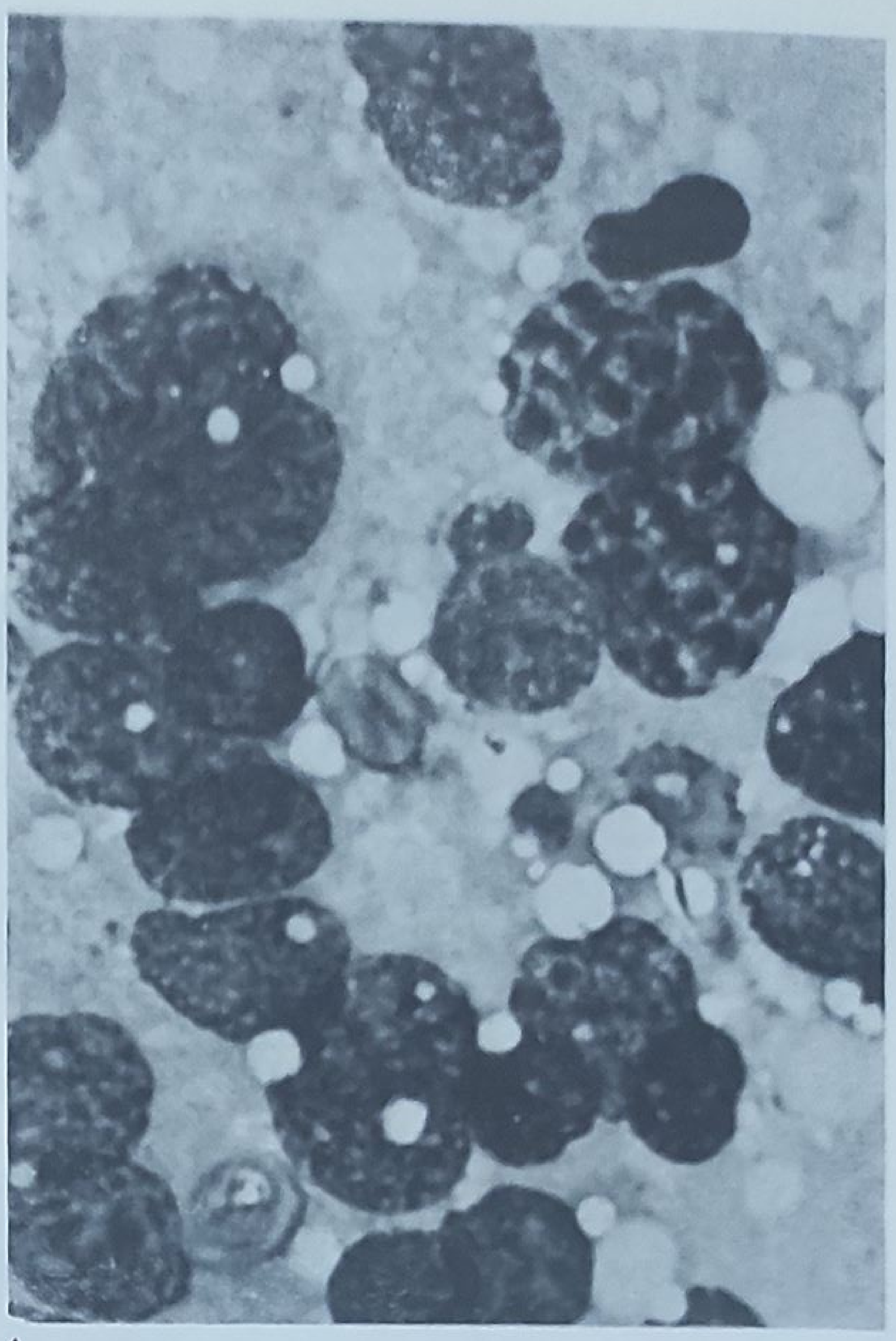
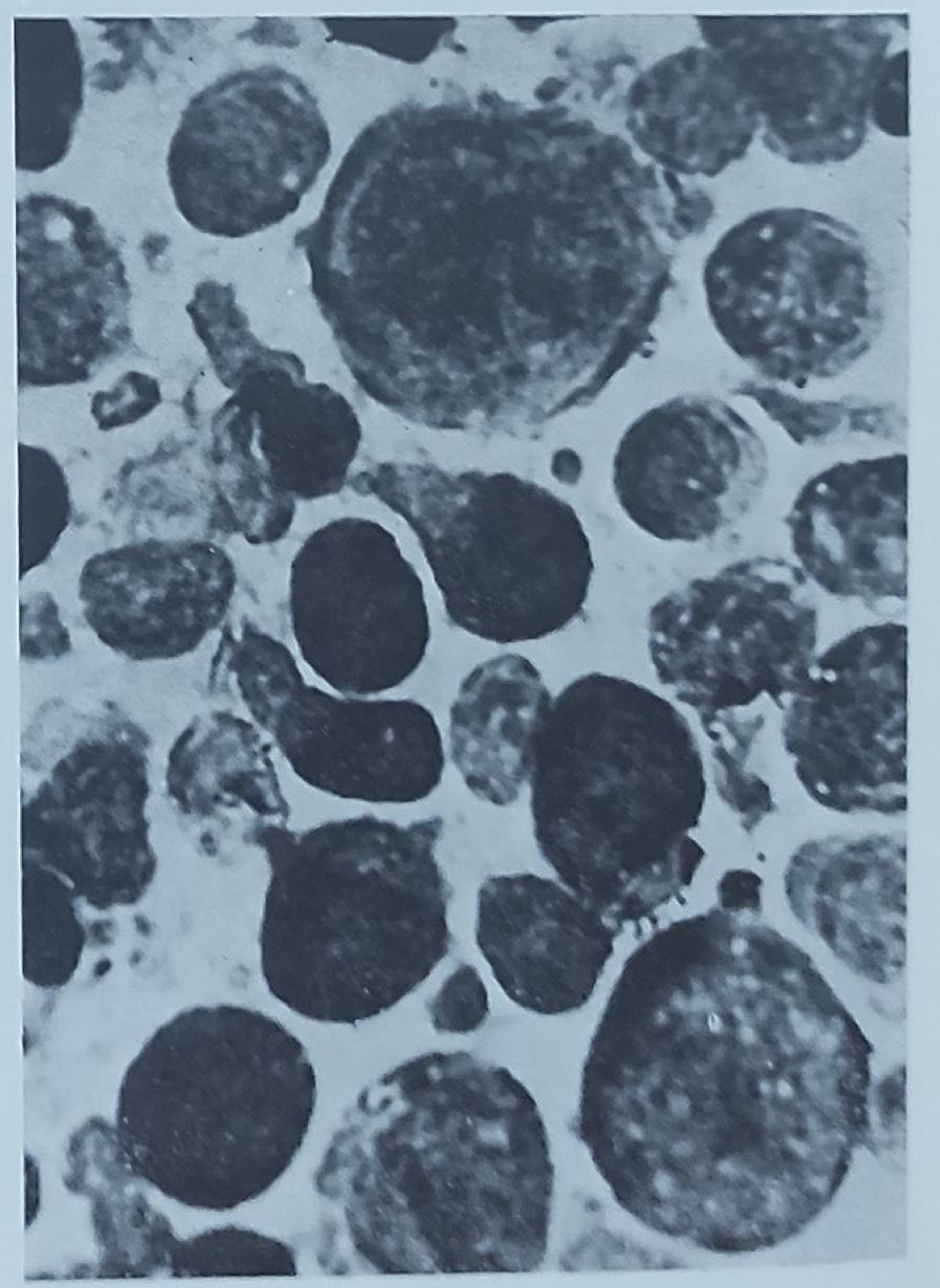
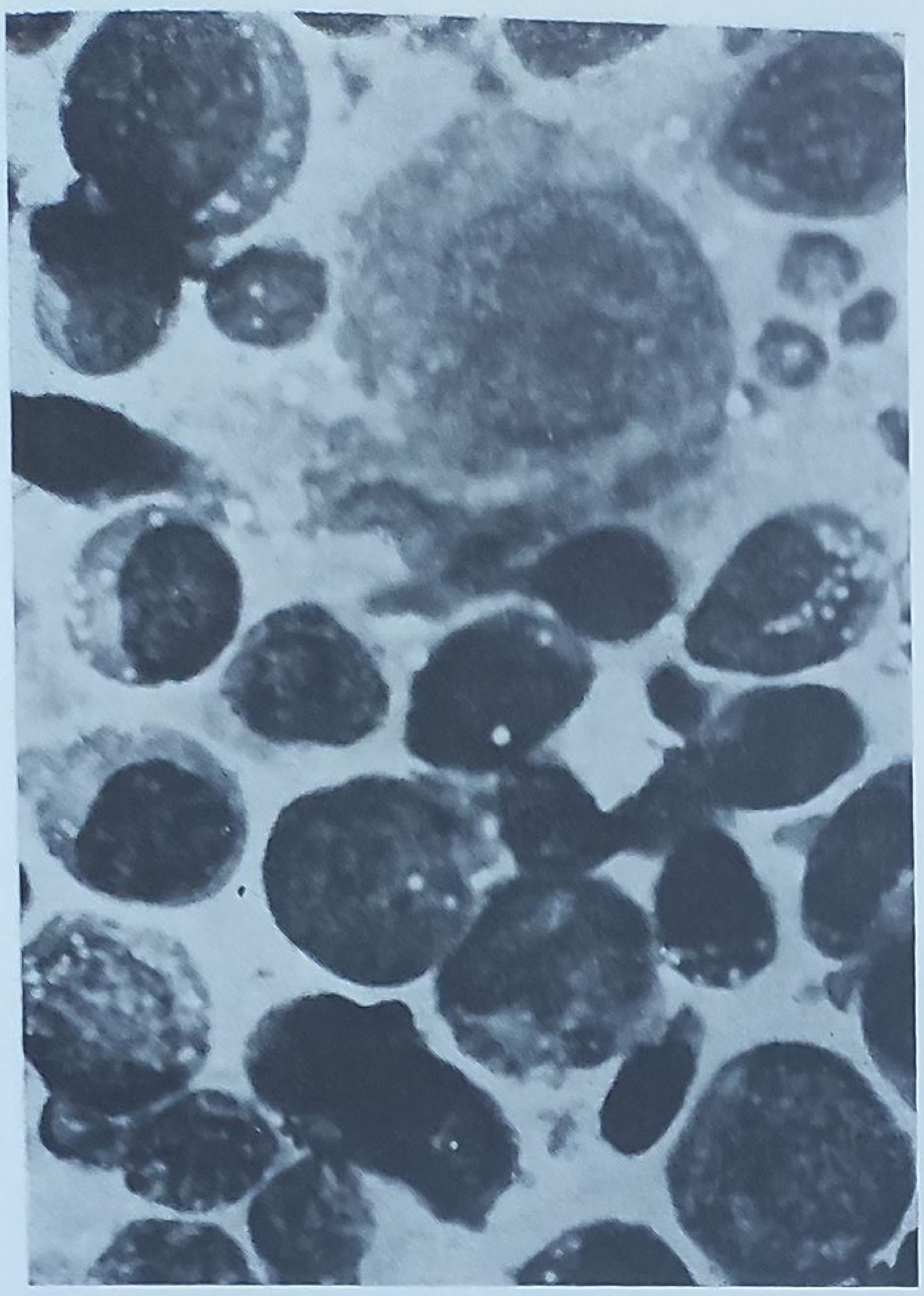


FIG. 241 Idem. Celulă Sternberg, numeroase celule reticulare, doi nuclei cu grunji compacți de cromatină (fragmentare atipică a nucleului, alterări cromosomiale?). Formă sarcomatoasă.

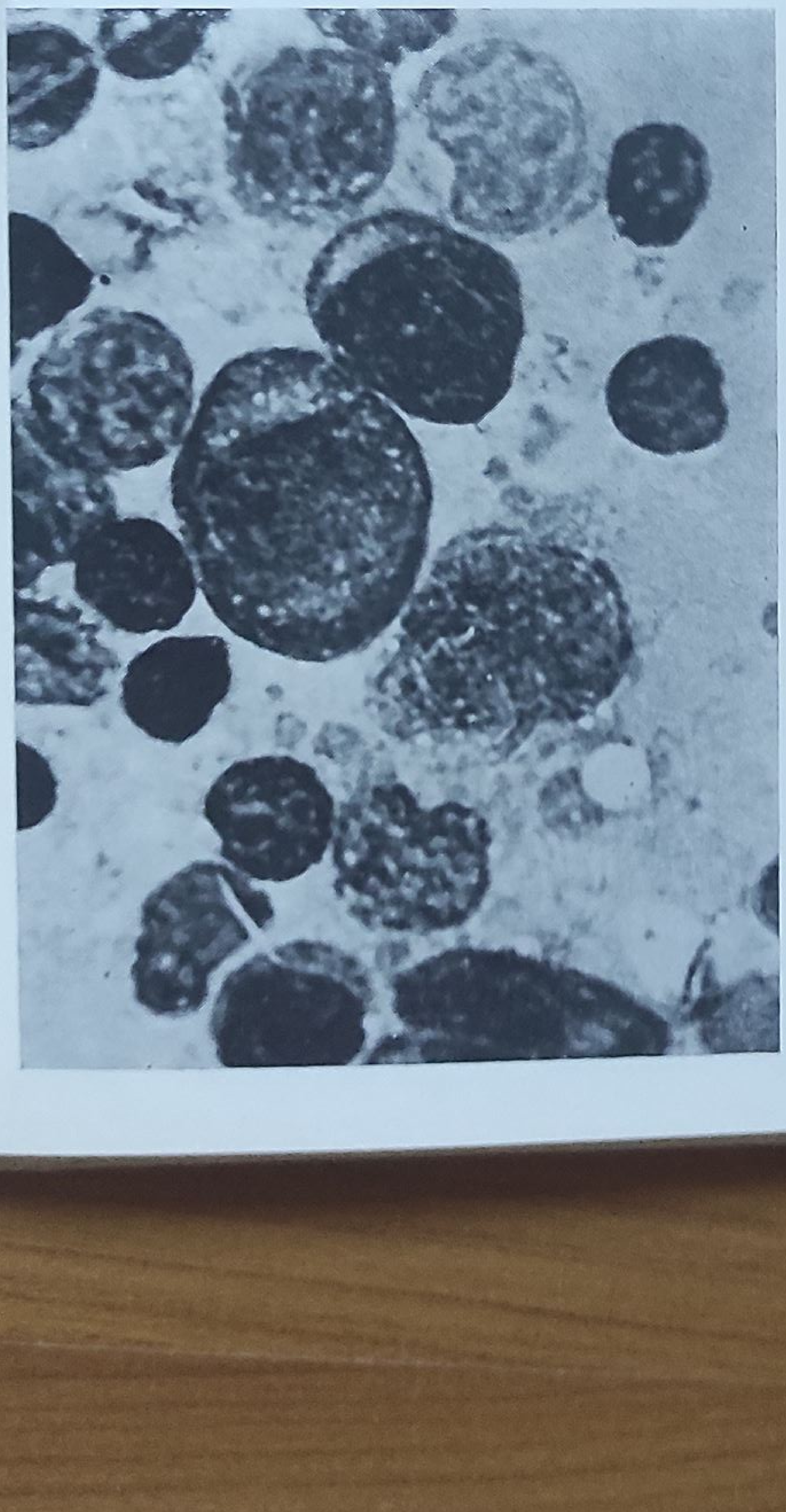
FIG. 242 Idem. Limfocite, celule bazofile și celule mari hiperbazofile (formă limfocitară).

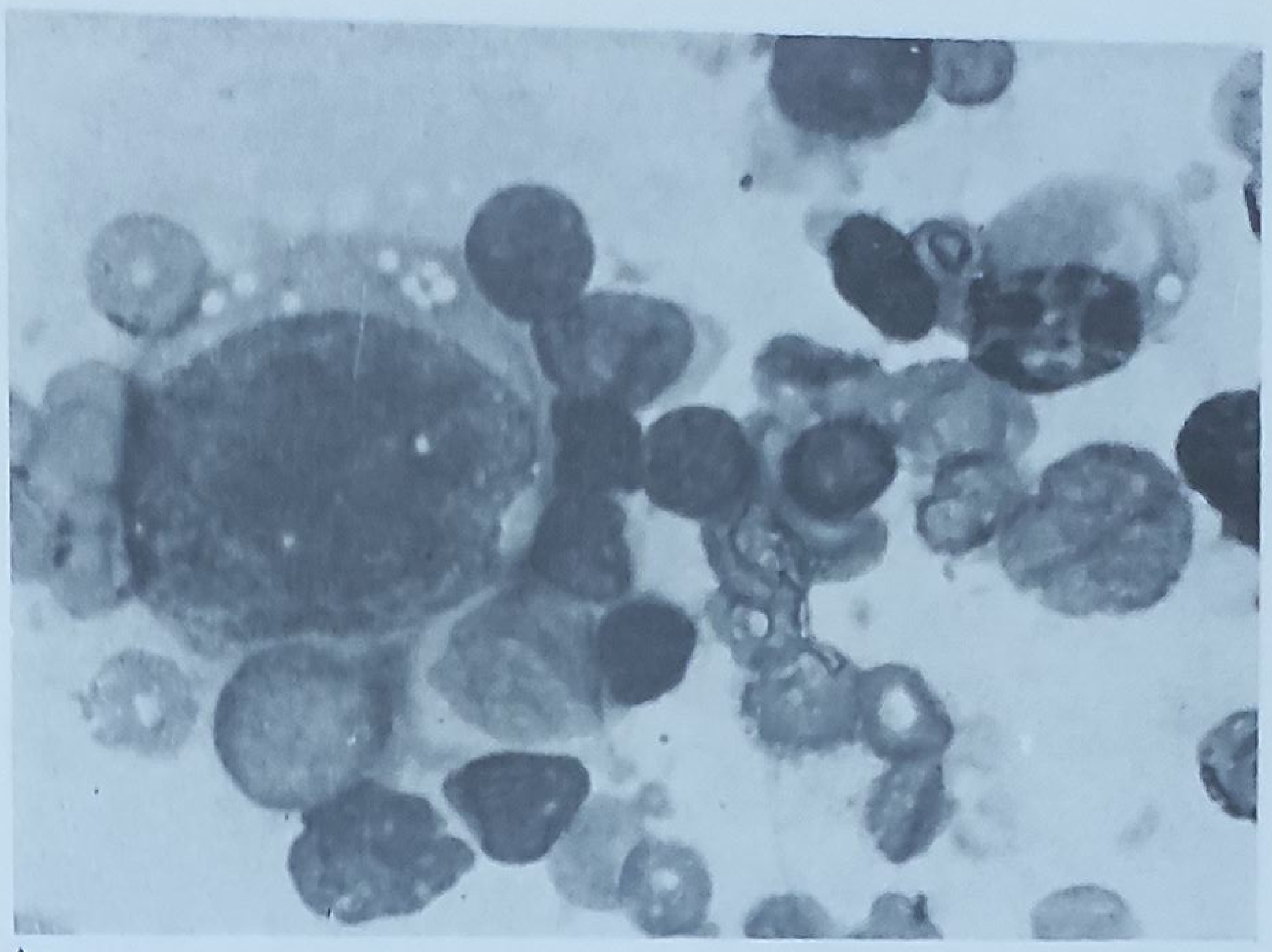




▲
FIG. 243 Limfom Hodgkin. Se poate urmări transformarea blastică a limfocitului pînă la celula mare hiperbazofilă. Se observă și contacte intercelulare prin urapode (formă limfocitară).

FIG. 244 Idem. Modulația limfocitului pînă la celula mare hiperbazofilă.
▼





▲
FIG. 245 Idem. Limfocite, un plasmocit și o celulă mare bazofilă provenită din limfocit.

FIG. 246 Idem. Celulă mare bazofilă cu nuclei în oglindă, numeroase vacuole.
▼

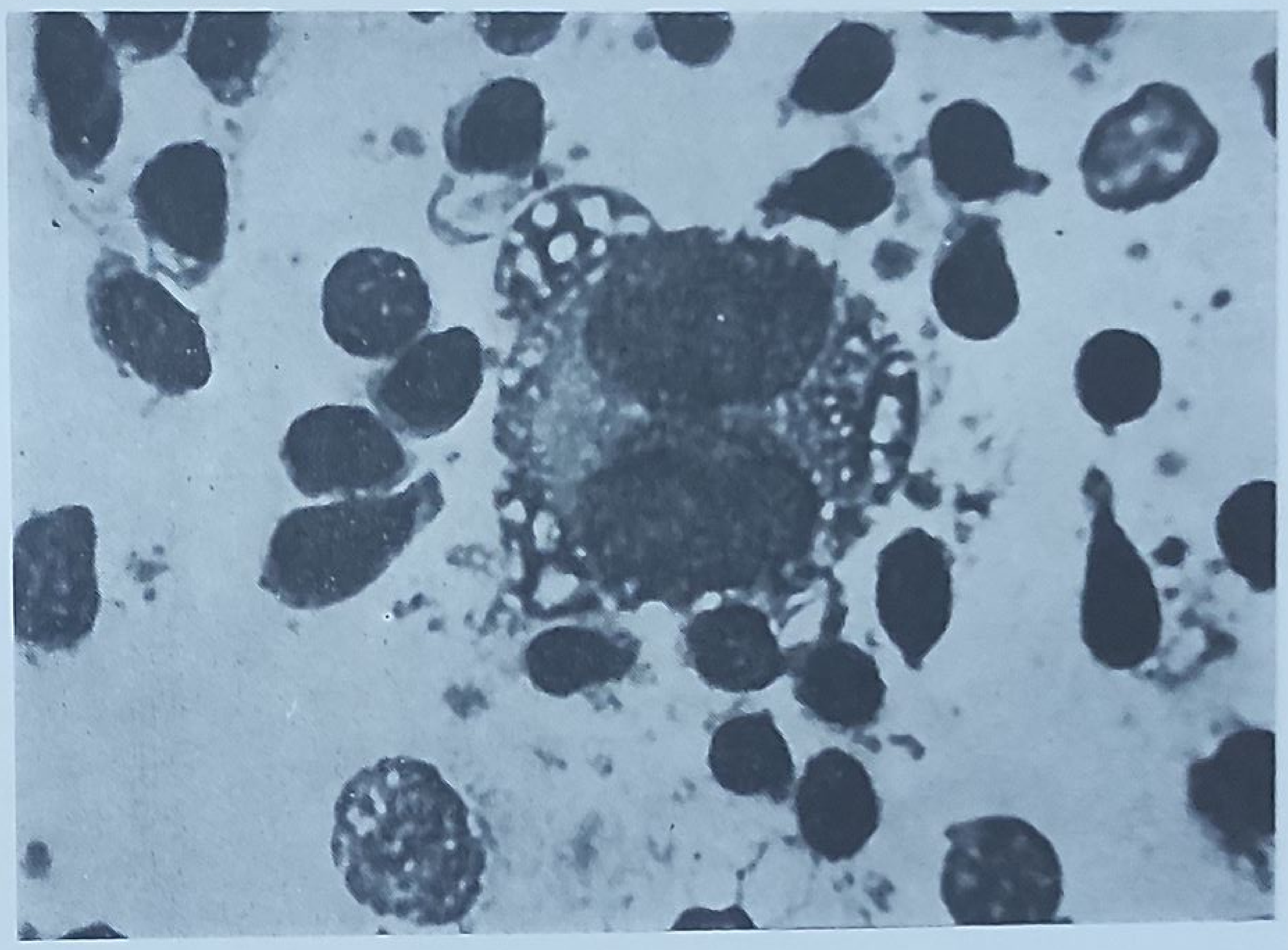
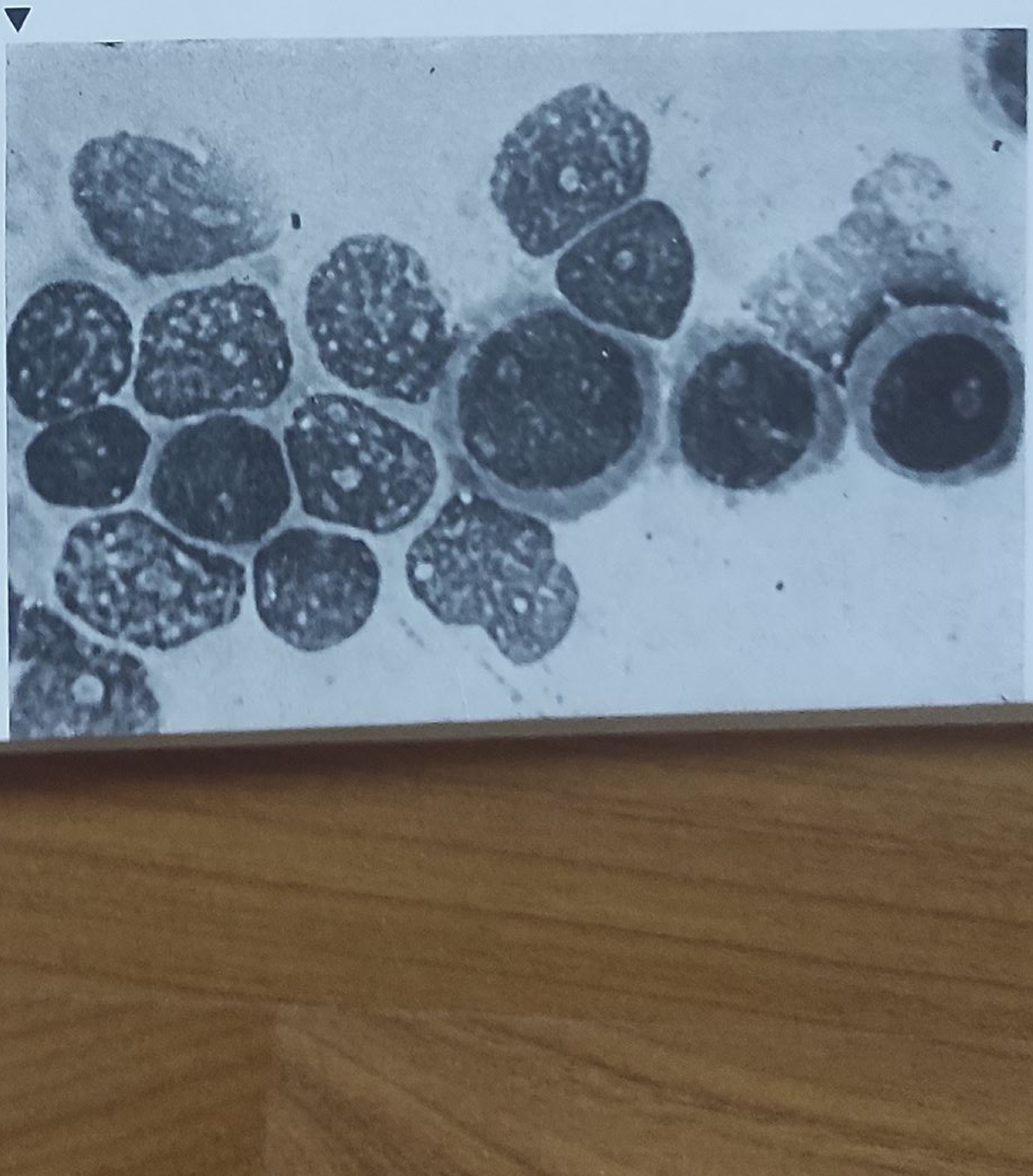
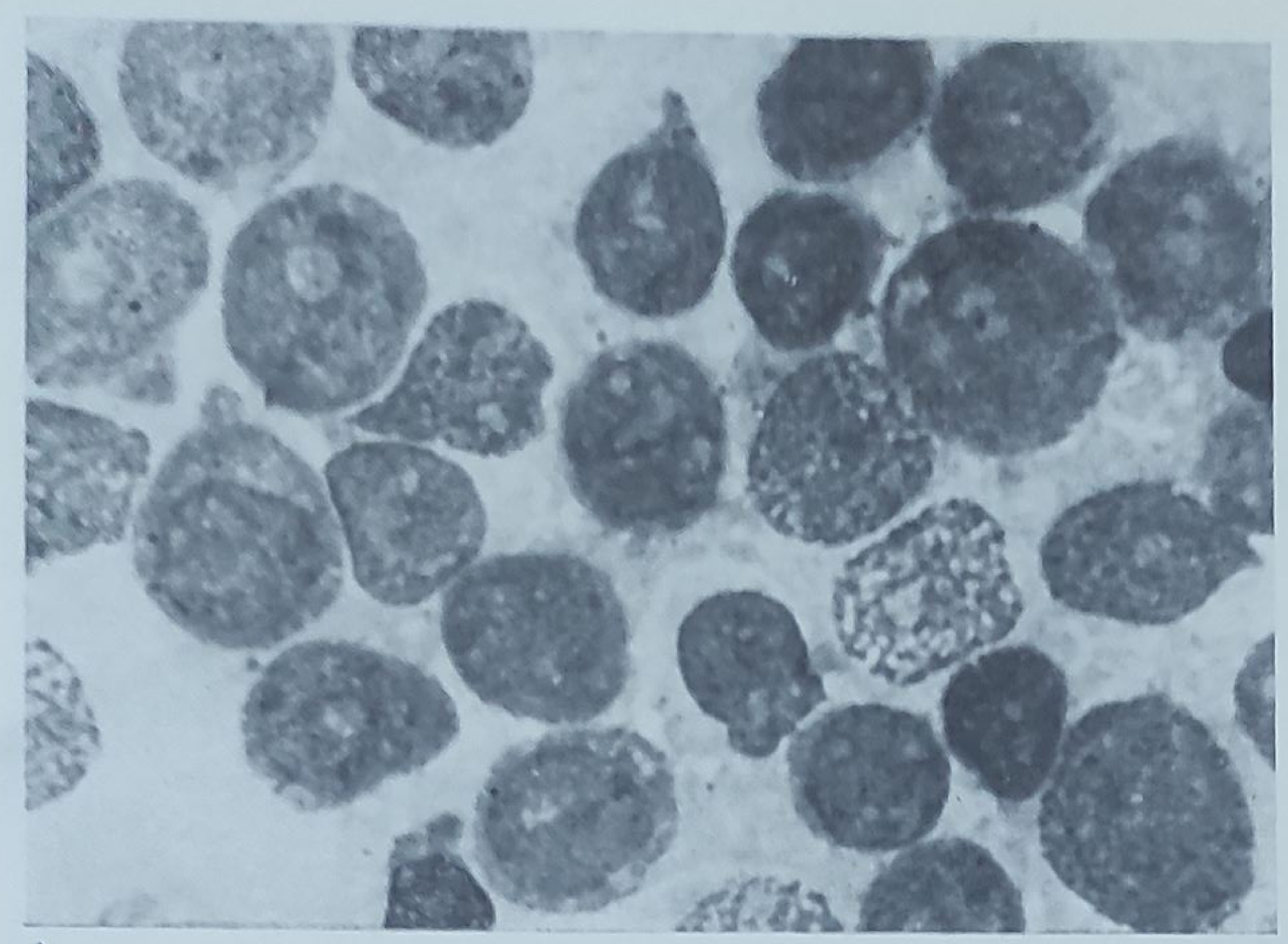


FIG. 247 Idem. Populație celulară mixtă de tip blastic și reticular, (histiocitar) fără celule Sternberg.
▼





▲
FIG. 248 Limfom Hodgkin. Aspect mai polimorf, ca în fig. 247.

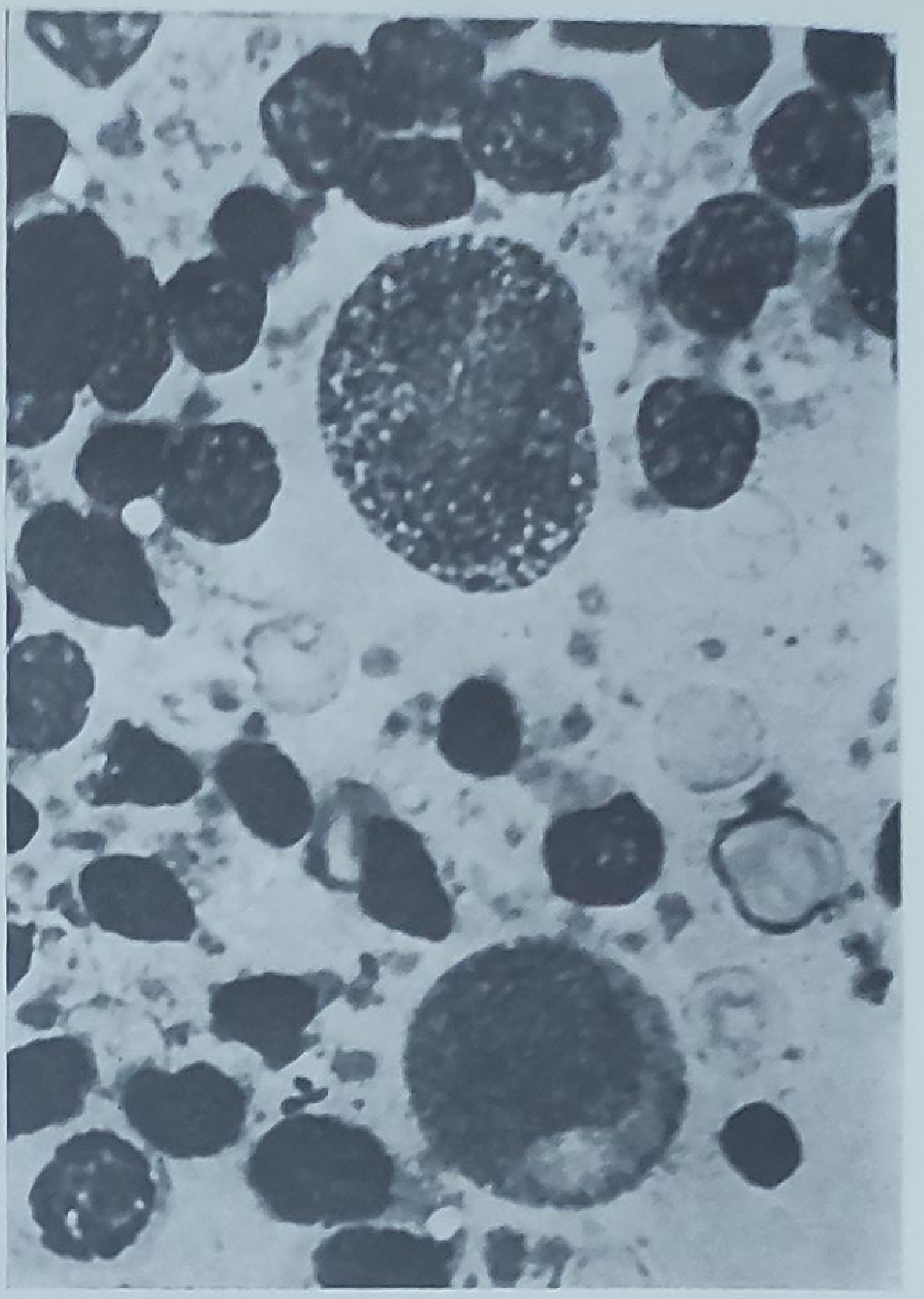
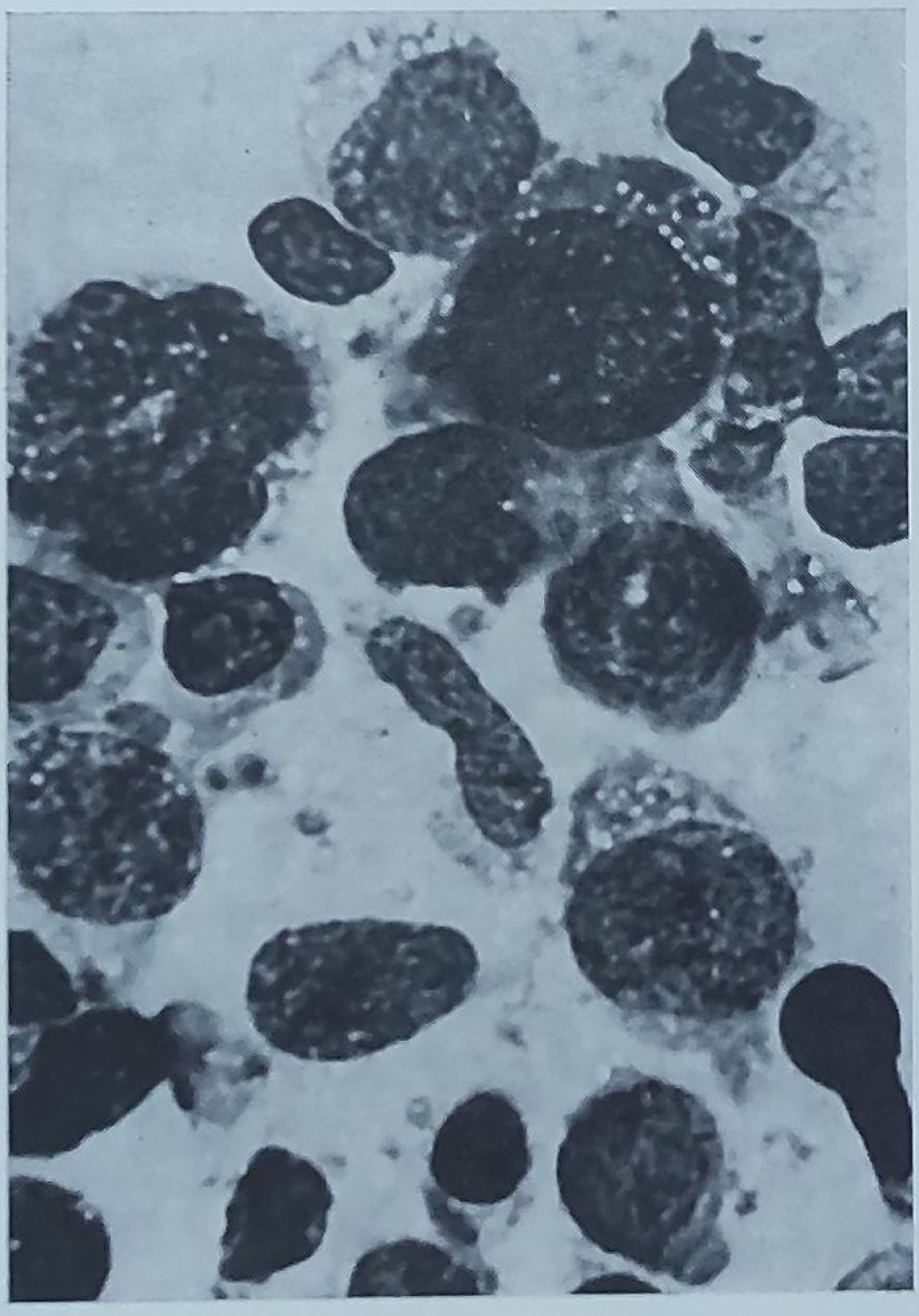
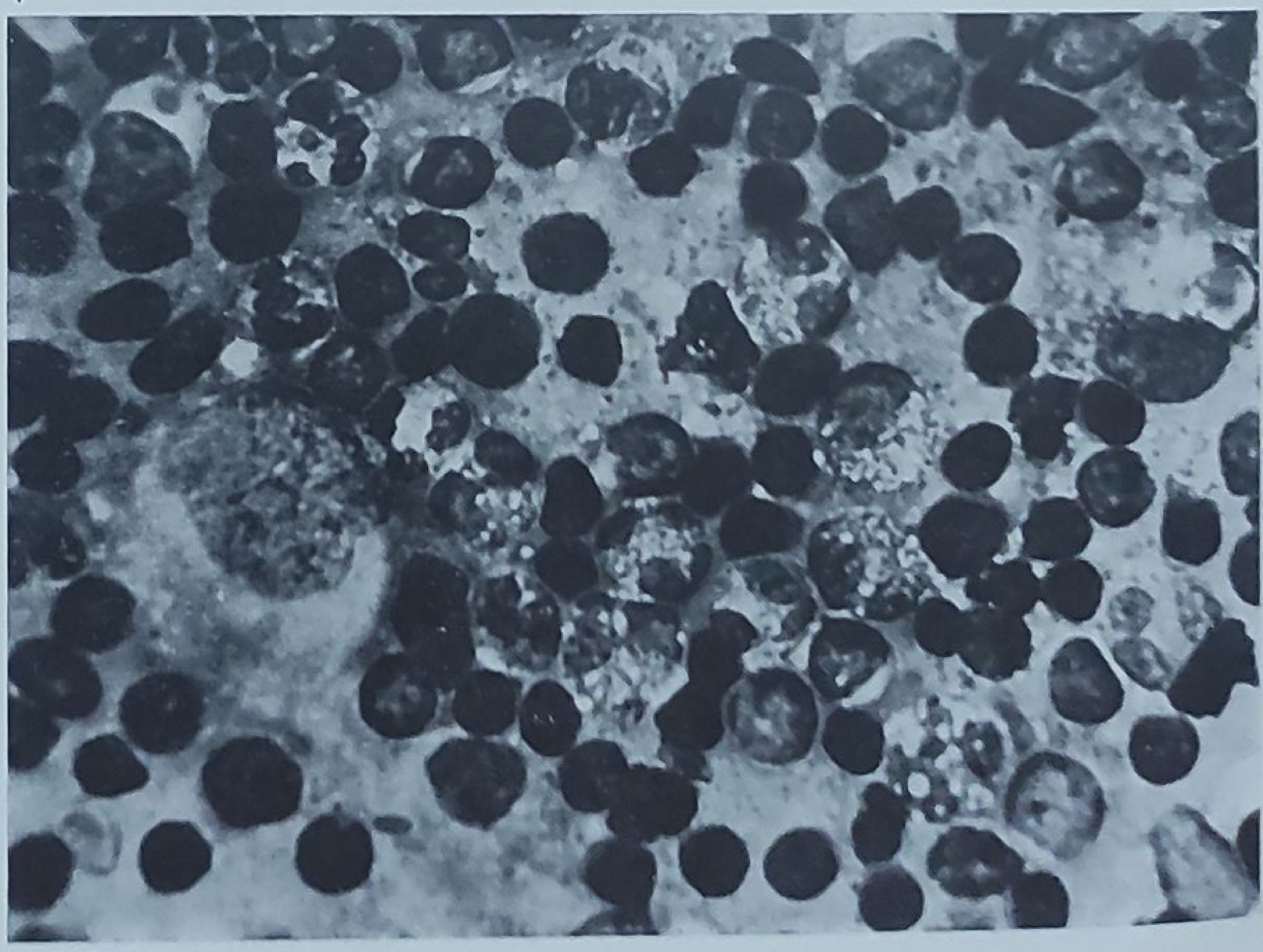


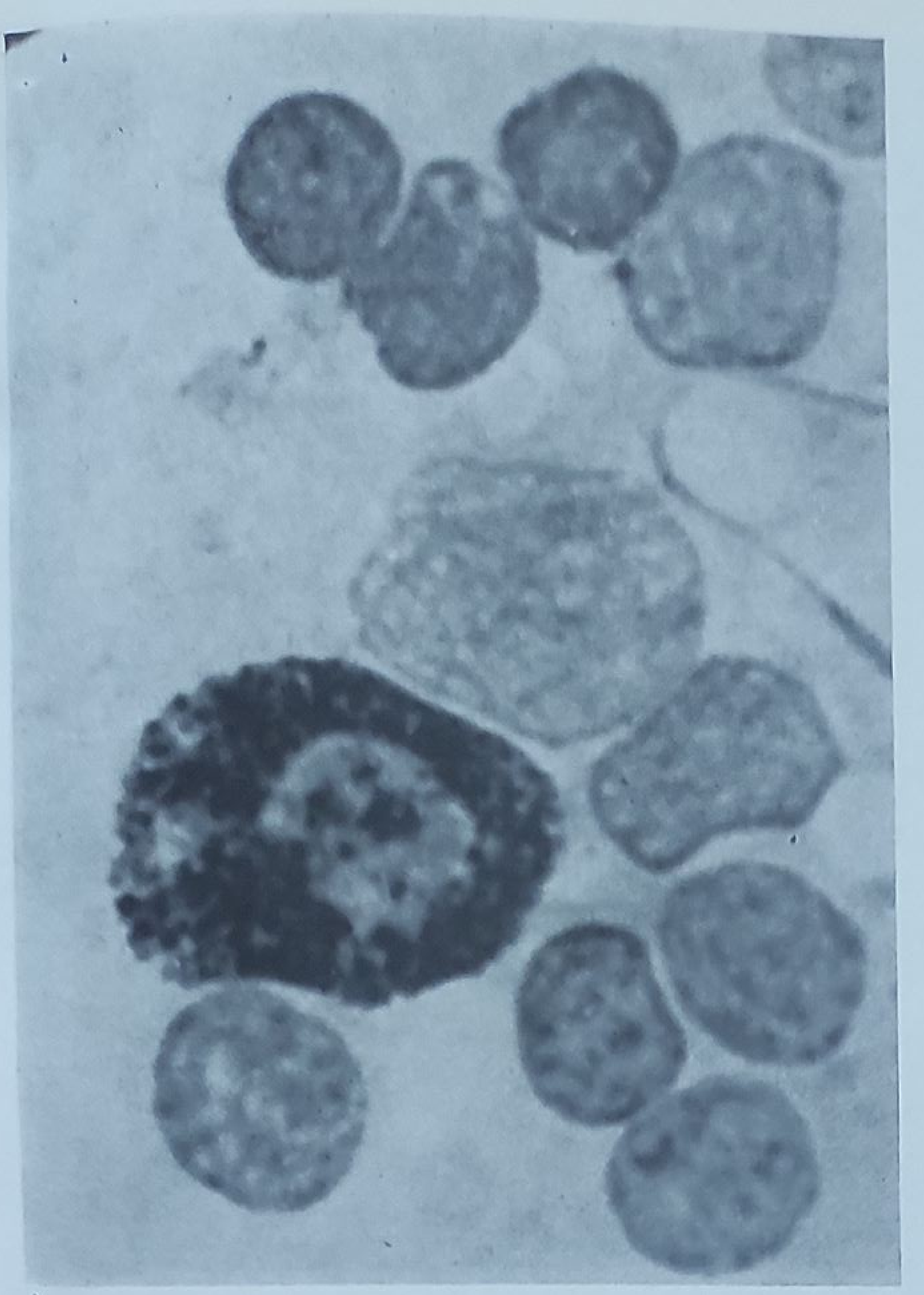
FIG. 249 Idem. Celulă mare bazofilă și una de tip reticular, limfocite și celule reticulare (celularitate mixtă). ▶



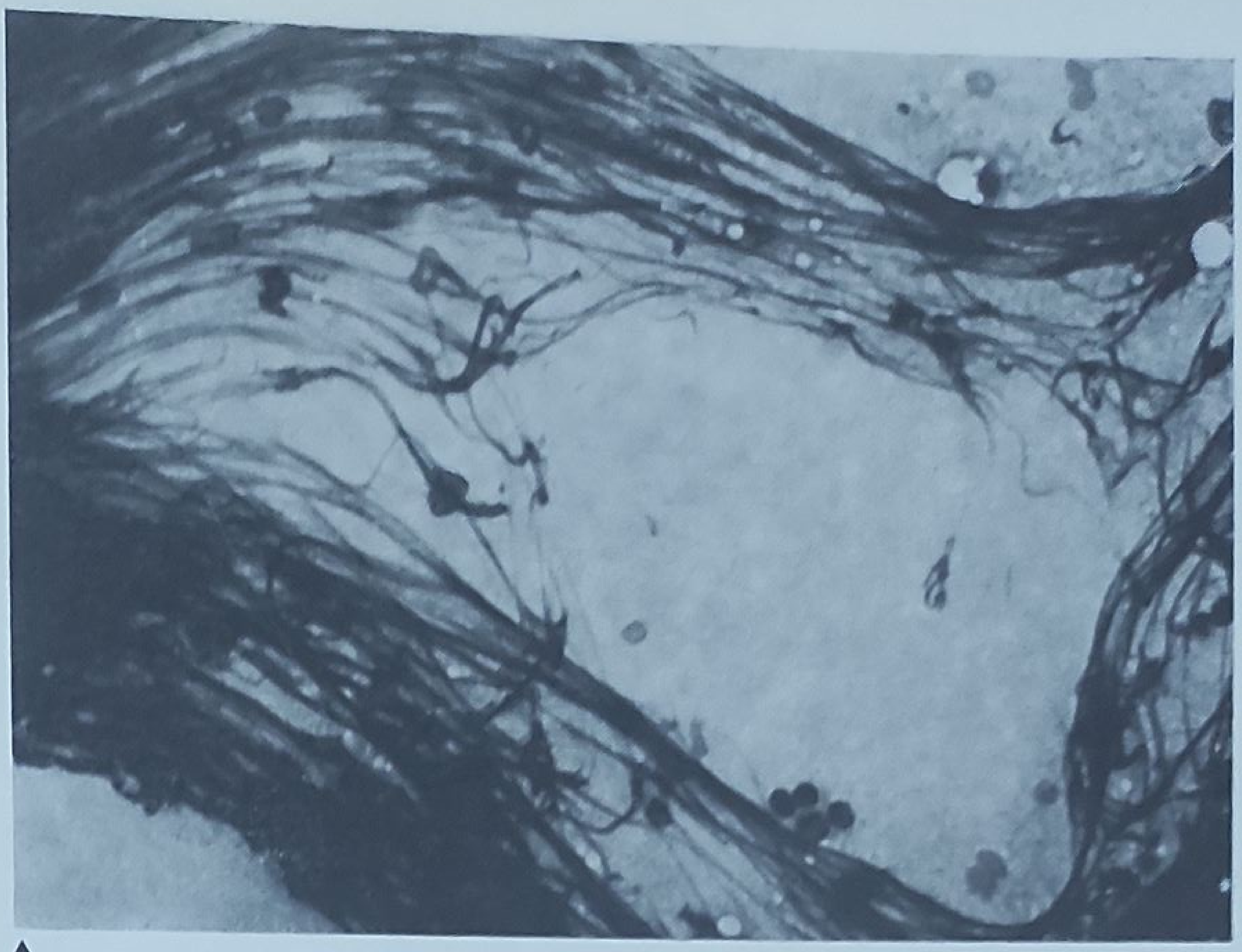
◀ FIG. 250 Idem. Populație celulară mixtă cu celule bazofile de tip blastic și o celulă Sternberg cu nucleul polilobat.

FIG. 251 Idem. Celulă Hodgkin, numeroase eozinofile și limfocite (predominanță limfocitară).
▼





▲ FIG. 252 Limfom Hodgkin, bazocit tînăr.



▲ FIG. 253 Fibroză pronunţată.

FIG. 255 Limfom Burkitt. H—E, 60×10 ▼

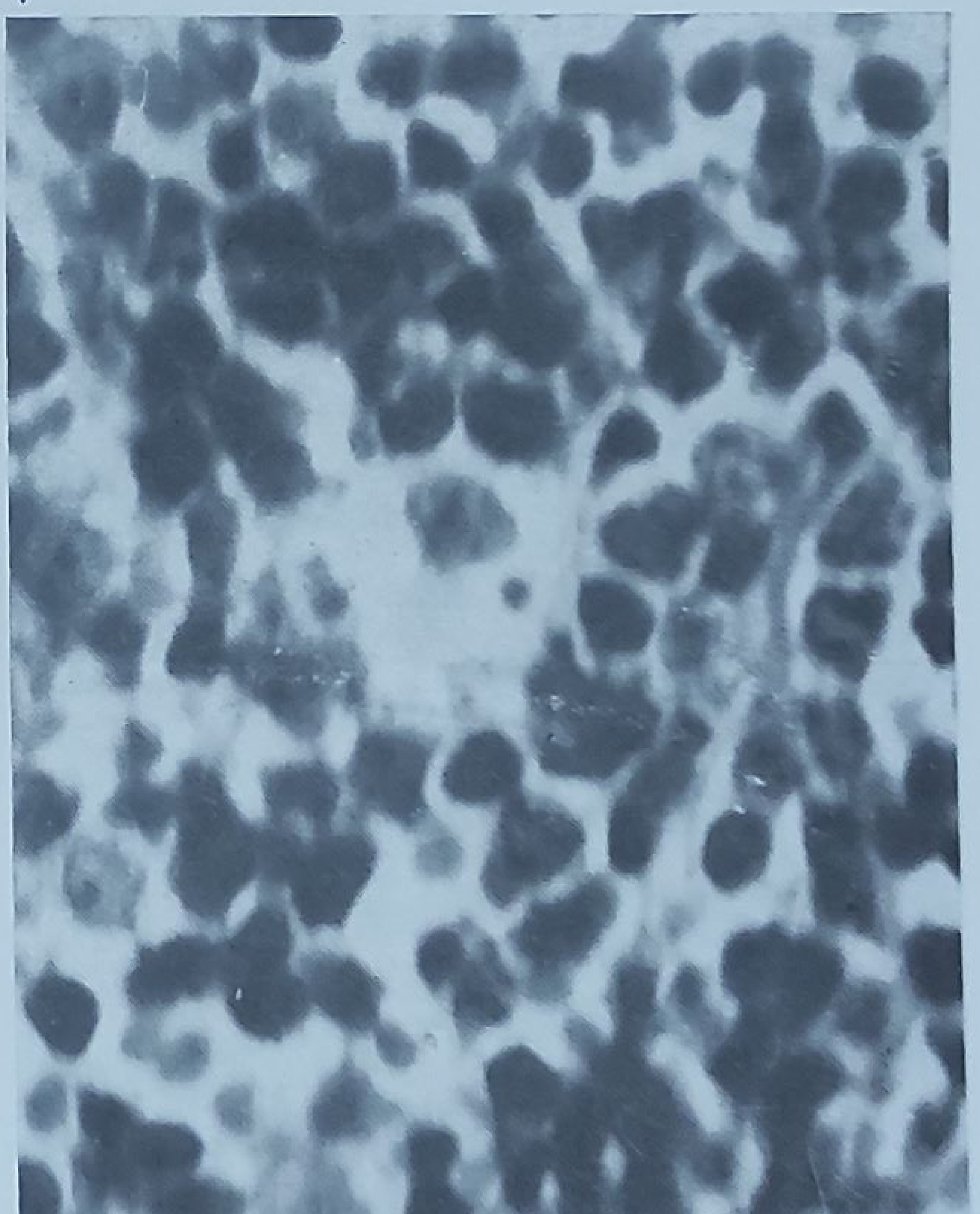
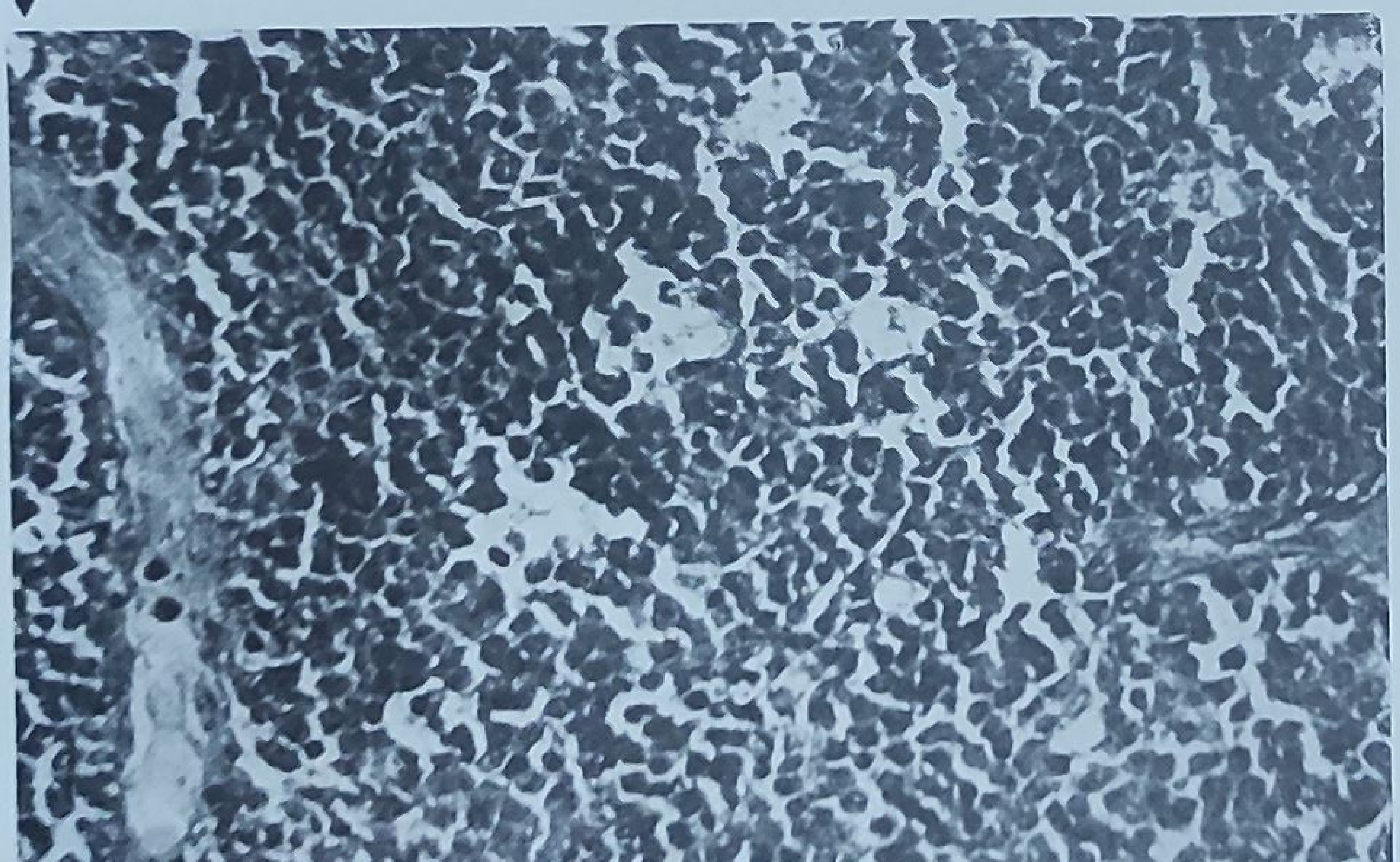
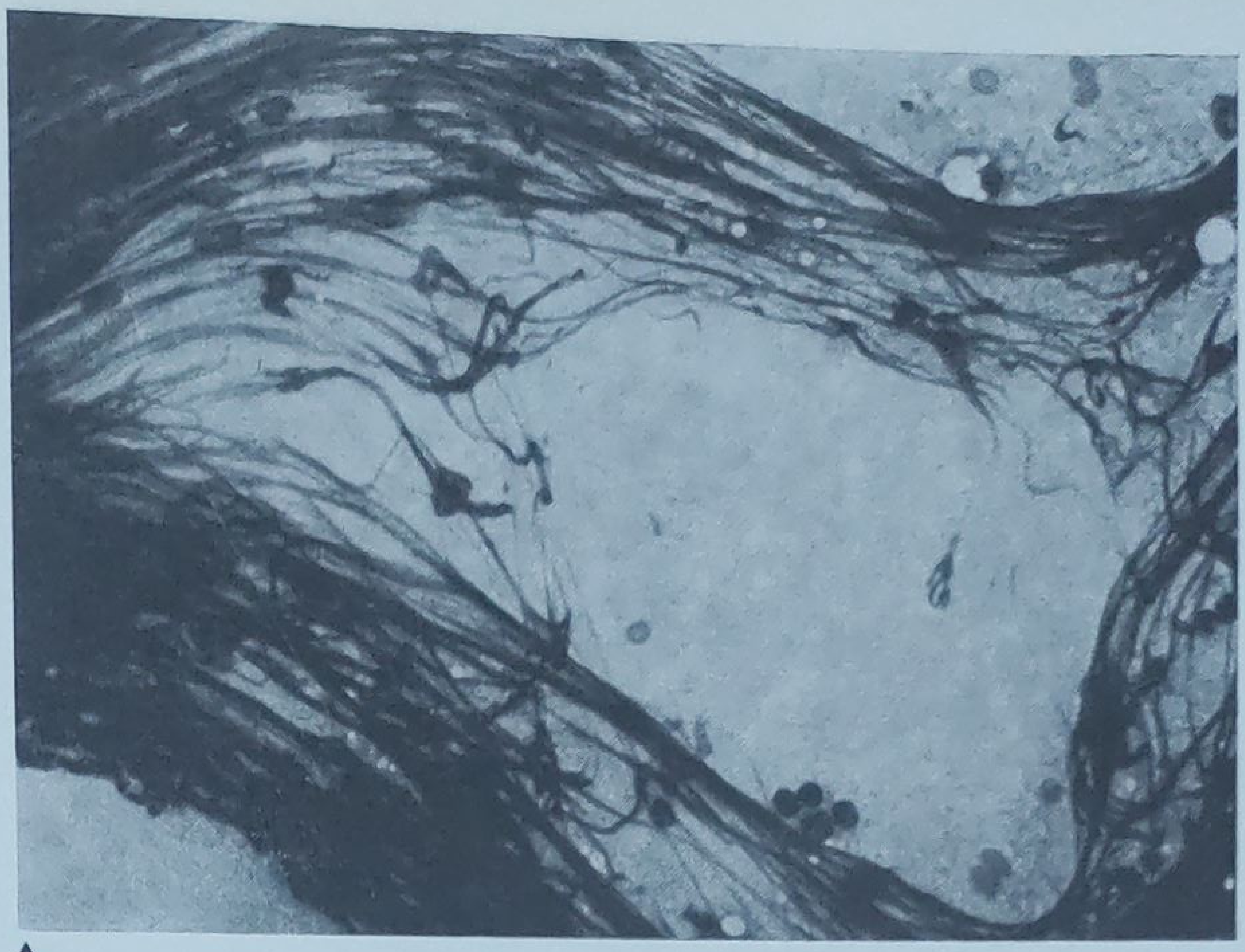


FIG. 254 Limfom Burkitt. Hiperplazie monomorfă limfoblastică întreruptă de prezenţa unor macrofage hipertrofiate. H—E, 20×10 ▼





▲
FIG. 252 Limfom Hodgkin, bazocit tînăr.



▲
FIG. 253 Fibroză pronunțată.

FIG. 254 Limfom Burkitt. Hiperplazie monomorfă limfoblastică întreruptă de prezența unor macrofage hipertrofiate. H—E, 20×10

▼

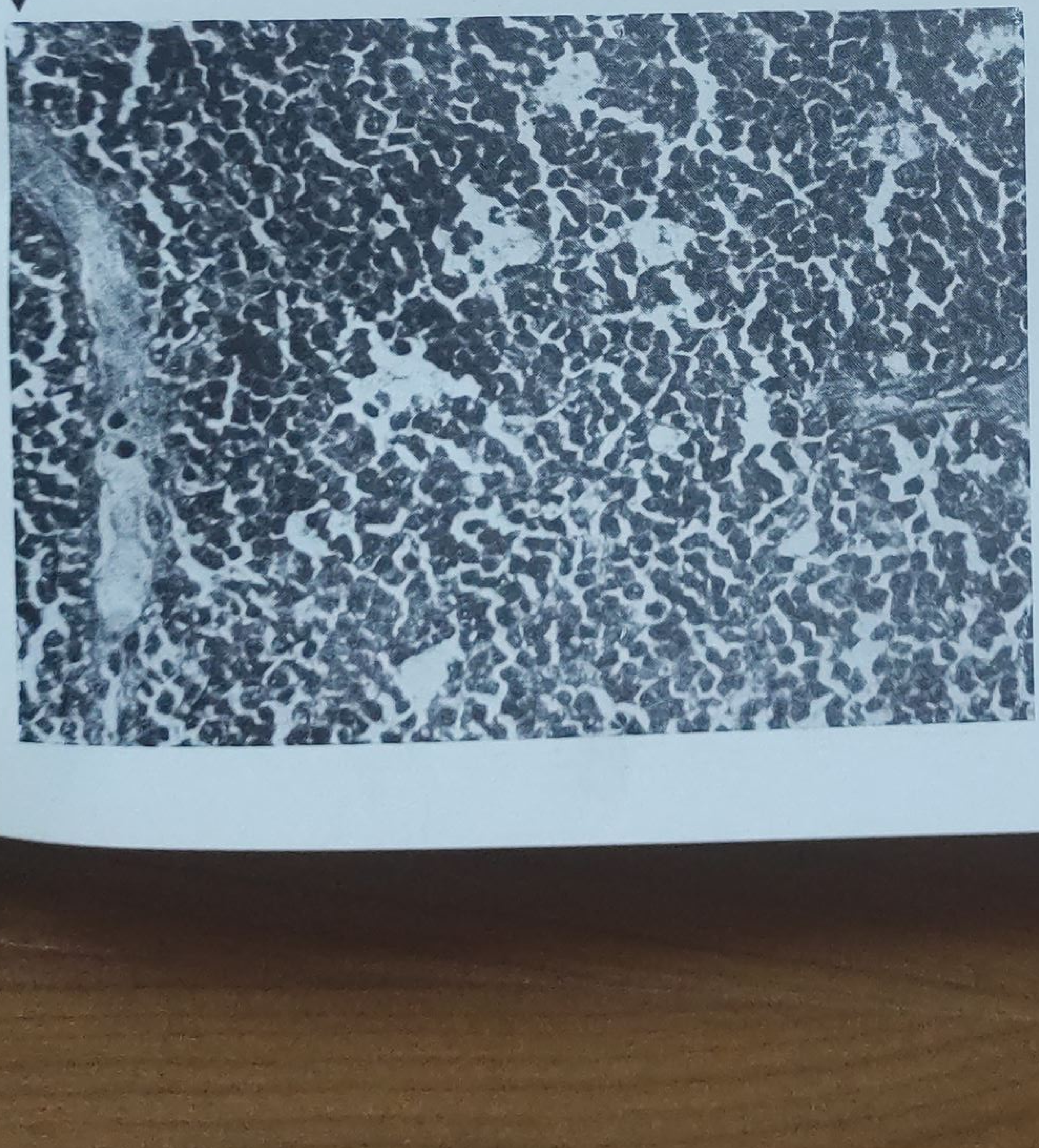
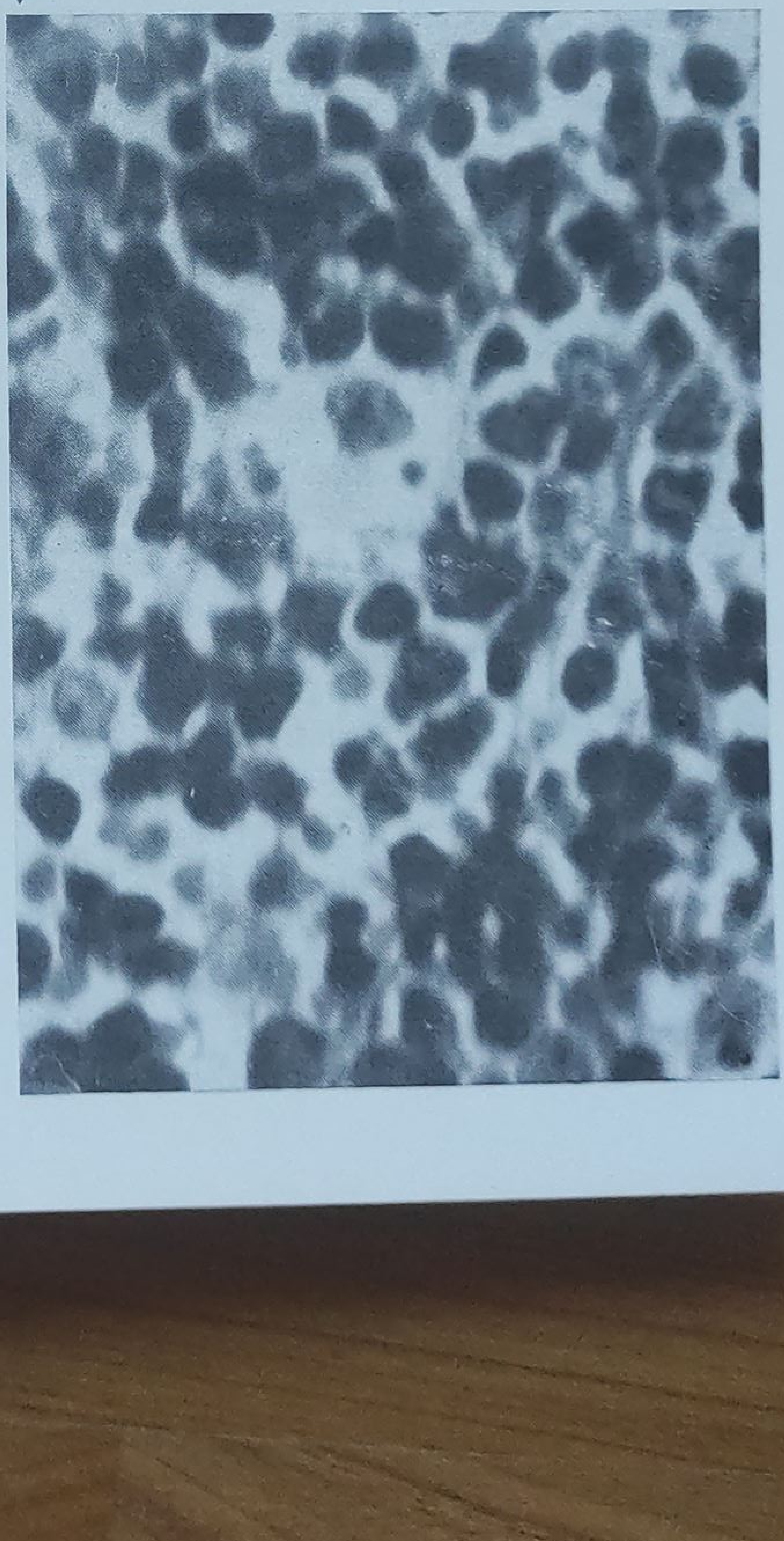
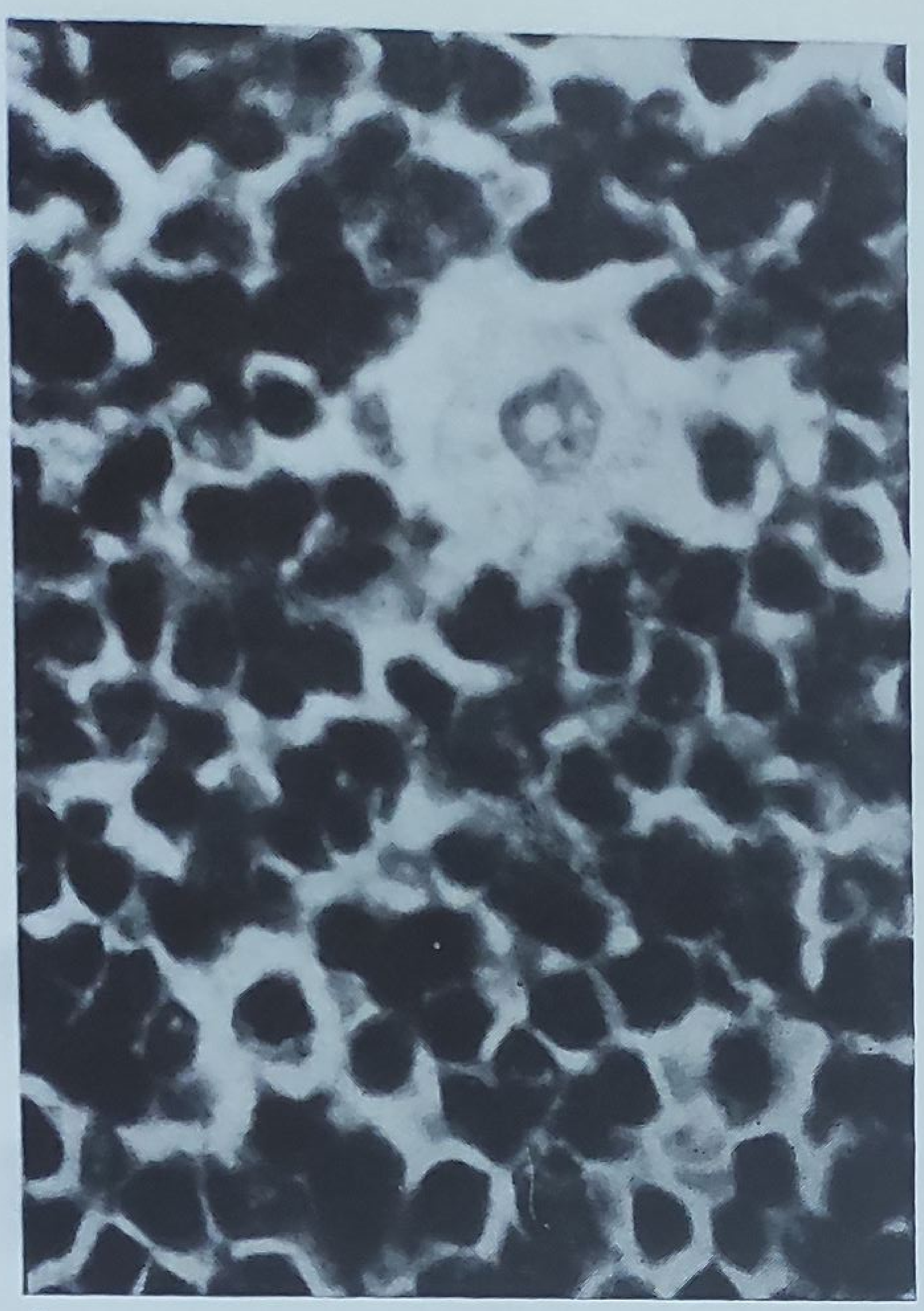


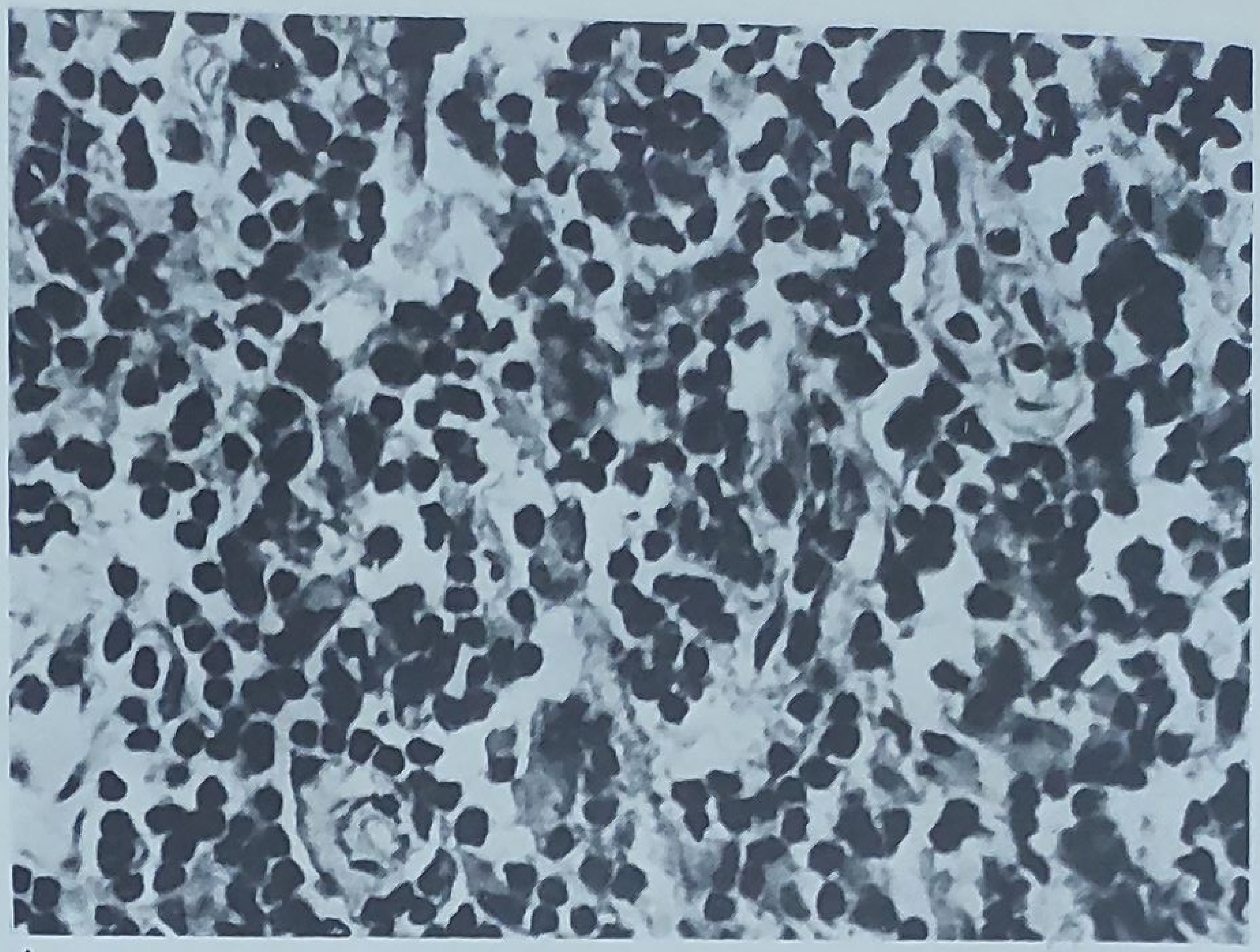
FIG. 255 Limfom Burkitt. H—E, 60×10

▼





▲
FIG. 256 Limfom Burkitt. H—E, 60×10



▲
FIG. 257 Limfadenopatie angioimunoblastică. Hiperplazie limfoblastică, limfocitară și plasmocitară concomitentă unei hiperplazii vasculare și depuneri de substanță hialină. H—E, 20×10

FIG. 258 Limfadenopatie angioimunoblastică. H—E, 40×10
▼

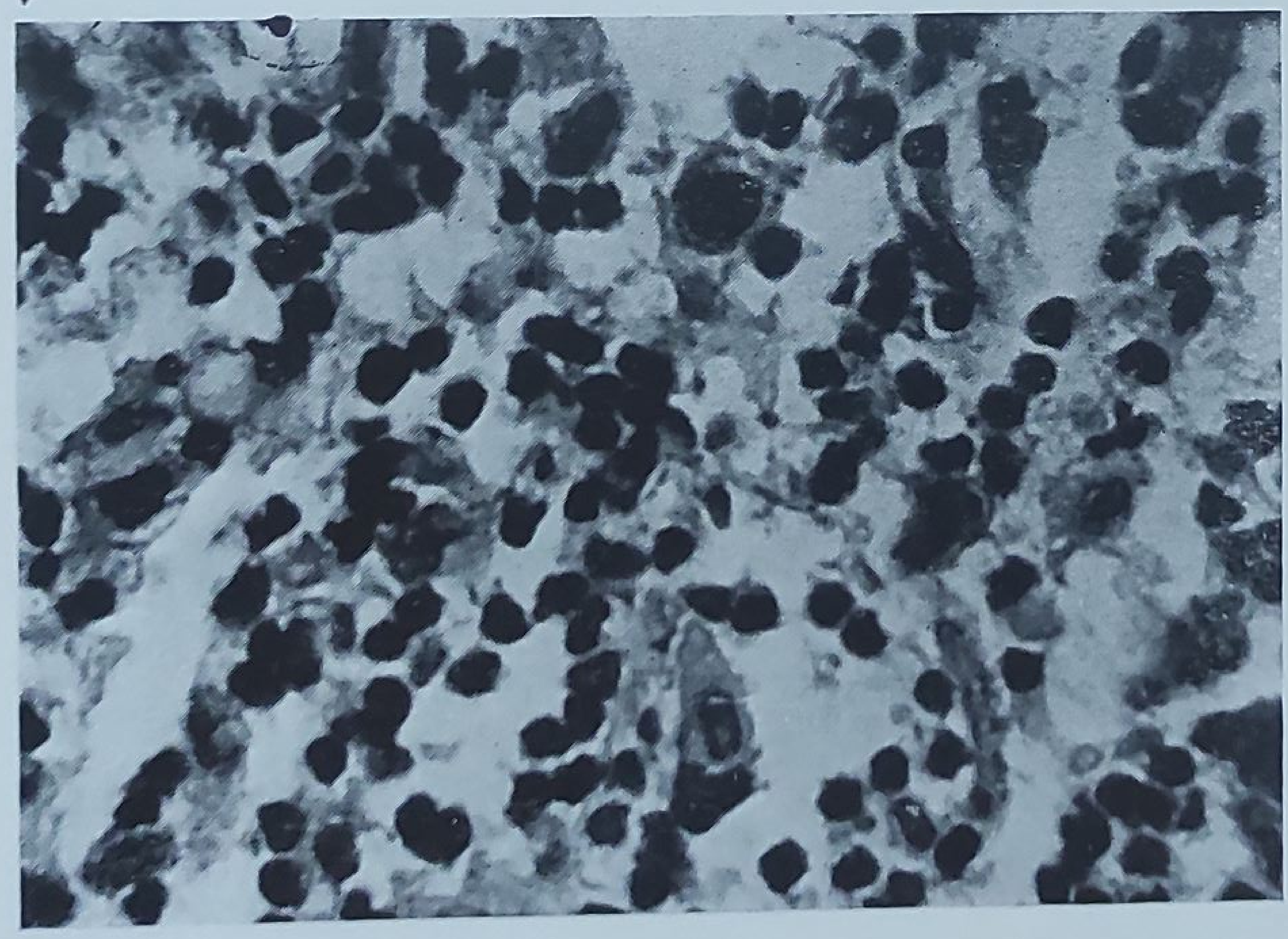
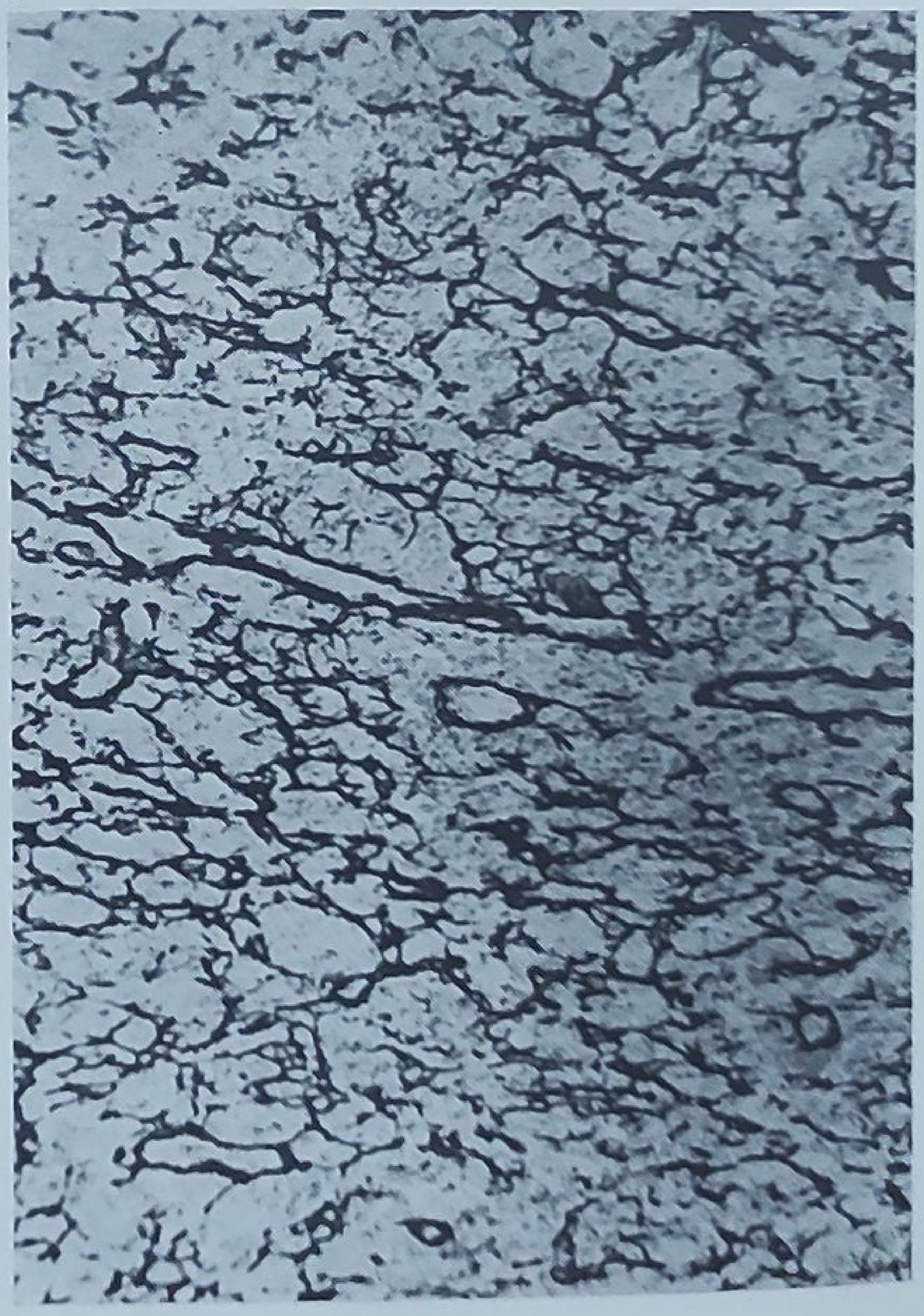


FIG. 259 Limfadenopatie angioimunoblastică. Hiperplazia vasculară desenată de rețeaua de reticulină. Impregnație argentică Gomori. 8×10
▼



Pretîndu-se la confuzie clinică cu limfomul malign, septicemia sau o boală de colagen, examenul histologic permite diagnosticul în prezența triadei: ștergerea structurii ganglionare, proliferarea pronunțată a vaselor mici cu endoteliul hipertrofic și infiltrație limfoplasmocitară bogată în limfoblaști. Creșterea imunoglobulinelor serice, cînd există, întărește diagnosticul.

Bazat pe aspectul histologic și evoluția bolii, Rappaport nu o consideră de natură tumorală, ci mai degrabă expresia particulară a unei reacții grefă-contra-organism. În cazuri mai rare, s-a constatat însă reala transformare a bolii în limfom malign. Analogiile de aspect histologic și de ipoteze etiopatogenice delimitează limfomul angioimunoblastic ca o formă mai benignă (în comparație cu boala Hodgkin) de discrazie imunologică.

Existența limfadenopatiilor angioimunoblastice trebuie subliniată întrucît din cînd în cînd se întîlnesc în practică cazuri de pacienți cu simptomatologia clinică de leucemie sau limfom malign care nu este însă confirmată de examenul histologic. Ganglionii hipertrofiați prezintă doar o hiperplazie limfohistiocitară asociată cu hiperplazie vasculară și fibrohialinoză, cu modificarea completă dar necaracteristică a structurii. În ultimul timp am avut ocazia să observăm astfel de modificări ganglionare la trei pacienți suspectați de limfom malign, la care evoluția clinică a confirmat relativa benignitate a bolii (Fig. 257, 258). La un bărbat de 57 ani la care adenopatia axilară s-a constituit lent, în decurs de 13 ani, fiind asociată cu eczemă, examenul histologic a pus în evidență o hiperplazie vasculară asociată cu hialinoză care amintea aspectul unui hemangiom sclerozant (Fig. 259). În cazul unor astfel de modificări ganglionare, în lipsa celulelor Reed-Sternberg, forma fibrozantă a bolii Hodgkin trebuie însă totdeauna exclusă.

Principii actuale de clasificare histologică a limfoamelor maligne

Sistematizarea și în special nomenclatura tumorilor organelor limfoide, așa cum a rezultat în urma lucrărilor clasice de anatomie patologică, au fost depășite de rezultatele lucrărilor efectuate în ultimii ani asupra structurii și funcției acestor organe.

În cadrul noțiunii de limfosarcom, introdusă de Virchow (1863) pentru tumorile ganglionare fără manifestări leucemice, Oberling (1929), bazat pe caracterul dualist, limfoid și reticular, al țesutului limfoid, a separat reticulosarcomul, tumoare cu originea în celulele reticulare, spre deosebire de limfosarcoamele cu origine în celulele limfoide. Considerînd celula reticulară ca o celulă nediferențiată, cu potențial hematogen și activitate fagocitară, sursă a limfocitelor, în funcție de gradul de diferențiere a celulelor neoplazice, care avea implicații prognostice, tumorile țesutului limfoid au fost clasificate în reticulosarcom, reticulo-limfosarcom, limfosarcom limfoblastic și limfosarcom limfocitar. Brill (1925) și apoi Symmers (1942) au recunoscut în limfomul gigantofolicular, forma incipientă cu evoluție prelungită a acestor tumori. Acceptarea acestei clasificări s-a datorat extremei sale simplicități și clarități, calități esențiale ale unei clasificări, cît și incontestabilei sale valori prognostice.

Clasificarea a început însă să fie depășită mai ales nozografic cînd cercetările menționate au arătat că originea și proprietățile limfocitelor și ale celulelor reticulare sînt cu totul deosebite. Provenind din măduva hematogenă, uneori printr-o escală timică, și nu din celula reticulară, limfocitele, contrar presupusului proces de diferențiere pe linie limfoblastică-limfocitară, suferă în ganglioni o modulație, transformîndu-se din celule aparent diferențiate în celule cu caracter blastic și apoi din nou în limfocite mature imunocompetente. Celulele reticulare apar ca celule lipsite de proprietăți hematogene sau fagocitare, fiind corespondente ale fibroblastelor la nivelul țesutului reticular, unde au rolul de a constitui structura celulară a acestui țesut și a genera rețeaua de reticulină. Aceasta, spre deosebire de macrofagele sau histiocitele dispuse la nivelul endoteliilor sinusale, cît și printre celulele reticulare, de care se deosebesc prin capacitățile lor fagocitare și prin originea lor extralimfatică, medulară.

Astfel privite lucrurile, a devenit improprie noțiunea de reticulosarcom, această tumoare plecînd nu din celulele reticulare, ci din histiocite. Calificativele de limfoblastic și limfocitar atribuite limfosarcomului au devenit mai puțin potrivite, întrucît se referă la un proces de diferențiere unidirecțională. A devenit discutabilă noțiunea de limfom gigantofolicular ca formă independentă de restul limfoamelor, după cum existența unei duble proliferări, pe linie limfoidă și histiocitară (în sensul limforeticulosarcomului) apare ca o eventualitate puțin obișnuită. În sfîrșit, s-a simțit necesitatea stabilirii unei legături mai strînse între limfoame și tumorile formate pe seama celulelor cu rol în imunitate, dar care nu pleacă din țesuturile limfatice propriu-zise.

Aceste inconveniente au fost în mare parte înlăturate de noile clasificări ale limfoamelor maligne. Meritul lor principal este că stabilesc o concordanță între noțiunile utilizate de imunologia contemporană și noțiunile de anatomie patologică. Ele permit o mai bună diferențiere a prognosticului și implicit a tratamentului. Cu excepția clasificării lui Rappaport, noile clasificări au deficiența că sînt com-

plicate, se însuşesc cu relativă dificultate de către anatomopatologul practician şi coincidenţa de păreri asupra diagnosticului nu este perfectă chiar între specialişti cu experienţă. Perfecţionarea şi simplificarea tehnicilor de laborator (reacţii histoenzimologice, determinări ale antigenelor sau receptorilor de la suprafaţa celulelor tumorale) vor permite probabil în viitorul apropiat o precizie mai mare în stabilirea diagnosticului chiar la nivelul laboratoarelor obişnuite.

Clasificarea lui Rappaport (1966) se bazează pe extensiunea proliferării neoplazice în masa ţesutului ganglionar şi pe gradul de diferenţiere a celulelor neoplazice. Deci, pe lîngă definirea naturii şi a gradului de diferenţiere a celulelor tumorale, clasificarea redă stadiul nodular sau difuz al leziunii. Prin aceasta autorul desfiinţează limfomul Brill-Symmers ca entitate nozologică, această leziune nefiind decît expresia formelor nodulare a diferitelor tipuri de limfom, inclusiv a limfomului Hodgkin.

Clasificarea lui Rappaport recunoaşte următoarele tipuri histologice de limfom malign: limfocitar bine diferenţiat; limfocitar puţin diferenţiat; Mixt (limfocitar-histiocitar); histiocitar, fiecare avînd o formă nodulară, corespunzătoare limfomului Brill-Symmers şi o formă difuză, corespunzătoare limfosarcomului limfocitar sau limfoblastic, limforeticulosarcomului şi reticulosarcomului.

Noutatea clasificării constă deci în înlocuirea termenului de reticular cu histiocitar. Aprecierile prognostice, după cum arată studiul lui Jones şi colab. (1973), nu diferă de cele obţinute prin utilizarea vechii clasificări, care şi ea sublinia evoluţia relativ mai lentă a limfomului Brill-Symmers. Calificativul de « bine diferenţiat », atribuit unor limfoame limfocitare, este justificat de autor prin asemănarea morfologică şi chiar funcţională a celulelor neoplazice (secretoare de Ig) cu corespondentele lor normale.

Recent, în colaborare cu Mathé, Rappaport (1974) îşi completează clasificarea cu grupa limfoamelor cu celule nediferenţiate (stem cells, cellules souches):

Limfoame cu celule nediferenţiate	limfomul malign nediferenţiat Burkitt
	limfomul malign nediferenţiat non-Burkitt
	limfomul malign limfoid bine diferenţiat
Limfoame cu celule limfoide	limfomul malign limfoid puţin diferenţiat
	limfomul malign mixt
Limfoame cu celule histiocitare	limfomul malign histiocitar bine diferenţiat
	limfomul malign histiocitar puţin diferenţiat

Criteriul de diagnostic microscopic al formelor nediferenţiate îl constituie pironinofilia citoplasmatică a celulelor în limfomul Burkitt, negativă în celelalte limfoame nediferenţiate. Cu această ocazie, autorii subliniază şi necesitatea integrării într-o astfel de clasificare a unor entităţi anatomoclinice legate de limfoamele maligne, cum sînt macroglobulinemia Waldenström, mielomul multiplu, limfomul mediteranian (boala lanţurilor alfa), limfomul mediastinal, micoza fungoidă, sindromul Sézary (eritrodermia generalizată pruriginoasă), care toate reprezintă neoplazii cu celule participante la reacţia imună.

În acelaşi sens, *Dorfman* (1974) propune următoarea clasificare a limfoamelor maligne:

Limfoame nodulare	*Limfoame difuze*
Cu celule limfoide mici (limfoid puţin diferenţiat nodular)	Cu celule limfoide mici (leucemie limfatică cronică)
Mixte, cu celule limfoide mici şi mari (mixte nodulare)	Boala Waldeström (limfoid bine diferenţiat difuz)
Cu celule limfoide mari (histiocitar nediferenţiat).	Cu celule limfoide mici, atipice (limfoid puţin diferenţiat difuz)
	Cu celule limfoide cu nucleu cerebriform de origine timică (limfoid puţin diferenţiat difuz)

Lukes şi Collins (1974) sau Lennert (1971), pornind de la concepţia că limfoamele maligne sînt tumori ale organelor imunocompetente, le clasifică în funcţie de asemănarea celulelor neoplazice cu diferitele stadii ale imunocitelor în cursul procesului de modulare caracteristic reacţiei imune.

Proliferarea neoplazică este, după aceşti autori, blocarea într-un anumit stadiu a reacţiei imune, cu hiperplazia de celule tumorale asemănătoare imunocitelor din stadiul respectiv. Identificarea acestui stadiu se face în primul rînd prin examen microscopic, completat cu examinări histoenzimatice şi teste imunologice (punerea în evidenţă a antigenelor şi receptorilor de pe suprafaţa celulelor tumorale, în special de natură Ig, care caracterizează diferitele tipuri de limfocite). Ambele clasificări insistă asupra transformărilor celulare ce se produc în cursul reacţiei imune la nivelul centrului germinal folicular, subliniind prin aceasta preponderenţa limfoamelor maligne generate de limfocitele B.

Clasificarea lui Lukes şi Collins (1974) se bazează în mare parte pe faptul că la nivelul centrului folicular se găsesc în mod normal 4 tipuri celulare: celule cu nucleu incizat (cleaved nucleated cells), celule cu nucleu neincizat şi citoplasmă intens pironinofilă, macrofage conţinînd corpusculi tingibili (responsabile de aspectul de cer înstelat al zonei) şi celule reticulare dendritice. Primele două

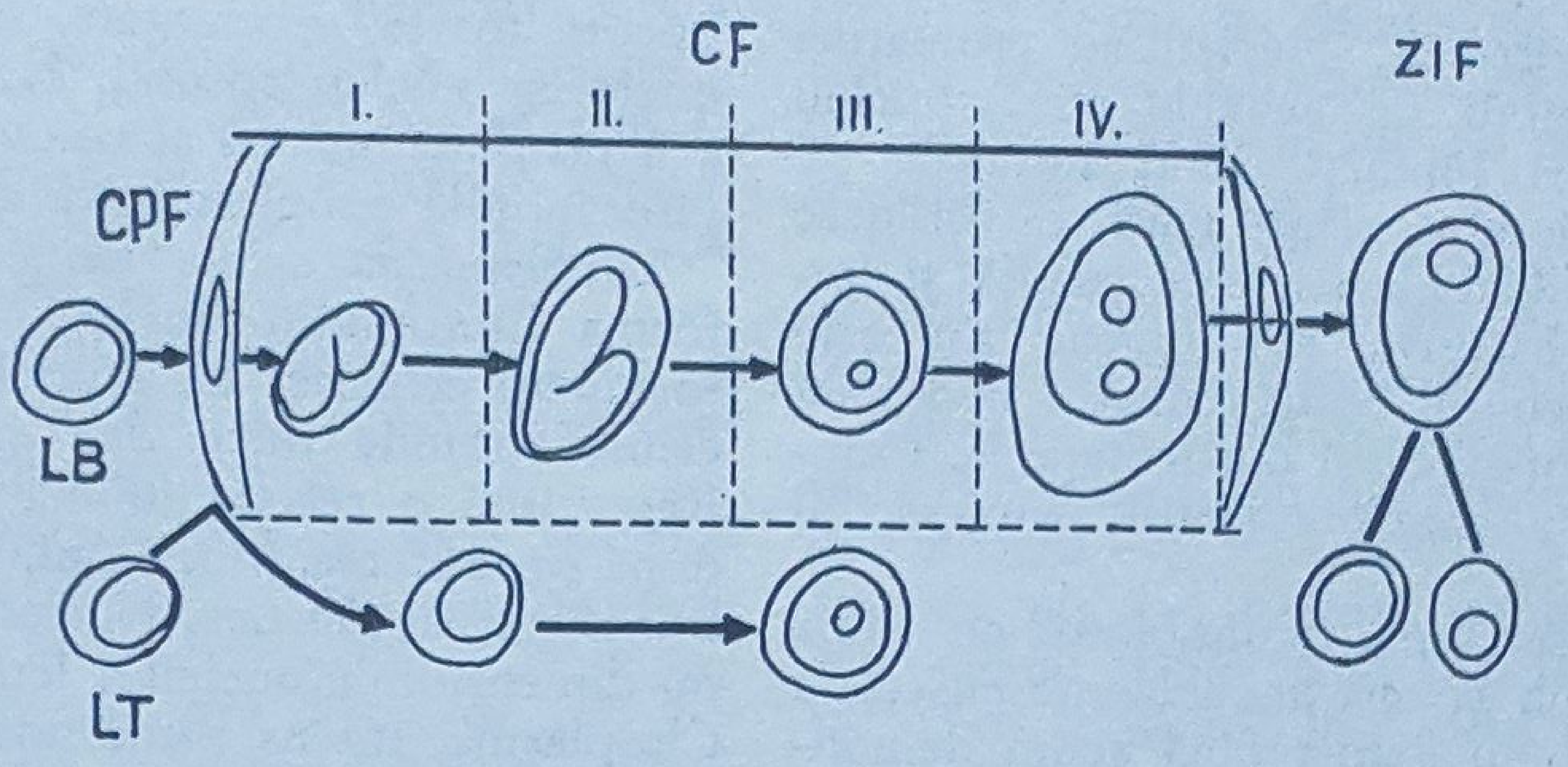


Fig. 260. Schema trsnformării celulelor din centrul germinal (după Lukes şi Collins). CF — centru folicular; ZIF — zona perifoliculară; LB — limfocit B; LT — limfocit T.

varietăţi reprezintă aspecte diferite ale modulaţiei limfocitelor B, ultimele două categorii fiind responsabile de fagocitarea sau reţinerea antigenului.

Sub influenţa celulelor dendritice perifoliculare care reţin şi transmit antigenul, limfocitele mici, care formează coroana foliculului, trec prin următoarele patru faze vizibile microscopic: nucleul se despică şi apar *celule mici cu nucleu incizat;* acestea cresc progresiv, atingînd dimensiunile celulelor cu nucleu neincizat şi citoplasma lor devine moderat pironinofilă *(celule mari cu nucleu incizat)*; într-o fază ulterioară, nucleul devine rotund, incizura dispare, apar nucleoli, pironinofilia citoplasmatică se accentuează *(celule mici cu nucleu neincizat)*; într-o ultimă fază, celula creşte atingînd dimensiuni de vreo patru ori superioare limfocitului mic, nucleolii devin foarte evidenţi iar pironinofilia citoplasmatică devine intensă *(celule mari cu nucleu neincizat)*. Ultimele forme reprezintă celule în diviziune ale centrului folicular, în timp ce celulele cu nucleu incizat reprezintă forme care nu au atins încă faza de diviziune. Pe secţiuni histologice se poate observa cum, în continuare, celulele mari cu nucleu neincizat străbat coroana limfocitară a foliculului, pătrunzînd în spaţiile interfoliculare, unde se diferenţiază în sens plasmocitar sau revin la aspectul limfocitelor mici cu nucleu rotund, formă de repaus a acestor celule. Concomitent, limfocitele T din zona paracorticală se transformă blastic, ducînd la apariţia de celule cu citoplasmă pironinofilă asemănătoare celulelor mici cu nucleu neincizat (Fig. 260).

Majoritatea limfoamelor maligne, nodulare sau difuze, amintesc unul din cele patru tipuri celulare întîlnite în cursul modulaţiei limfocitului B, chiar dacă există variaţii de dimensiune şi un anumit pleomorfism datorită transformării maligne. Cînd pleomorfismul este important, denumirea tipului histologic depinde de tipul celular predominant, cu excepţia proliferărilor conţinînd şi celule mari, neincizate, a căror prezenţă conferă leziunii un prognostic deosebit de grav. Cînd leziunea conţine focare formate din astfel de celule sau ele se întîlnesc într-o proporţie de cel puţin 25%, ea trebuie etichetată ca atare.

În funcţie de aceste consideraţii, Lukes şi Collins formulează următoarea clasificare a limfoamelor maligne:

I) Tipul cu celule nediferenţiate
II) Tipuri cu celule T
 Micoza fungoidă şi sindromul Sézary
 Cu limfocite cu nucleu răsucit (convoluted lymphocytes)
 Sarcomul imunoblastic cu celule T
 Boala Hodgkin
III) Tipuri cu celule B
 Cu limfocite mici (leucemie limfocitară cronică)
 Cu limfocite plasmocitoide
 Tipuri cu celule ale centrului folicular (nodulare, difuze, nodulare şi difuze, sclerozante)
  cu celule incizate mici
  cu celule incizate mari
  cu celule neincizate mici
  cu celule neincizate mari
 Sarcomul imunoblastic cu celule B
IV) Tipul histiocitar
V) Tipuri neclasificabile.

Pînă acum nu s-au identificat limfoame cu celule nediferenţiate, însă existenţa lor este posibilă teoretic. Determinările de laborator (imunofluorescenţa la seruri antitimocite, transformare blastică sub acţiunea PHA) au demonstrat că *micoza fungoidă* şi *sindromul Sézary* provin din proliferarea limfocitelor T. *Leucemia limfocitară acută cu limfocite cu nucleu răsucit* pare să fie de asemenea o neoplazie cu celule T. Boala se caracterizează prin prezenţa unei mase tumorale mediastinale de obicei la pacienţi adolescenţi. Structura ganglionilor apare parţial sau total modificată de proliferarea unor celule blastice ale căror dimensiuni variază de la

limfocitul mic la histiocit. Nucleii au cromatină fină şi nucleoli vizibili. În celulele mari, nucleii sînt incizaţi, uneori lobulaţi, dînd impresia de răsucire. Cînd predomină celule mari, se întîlnesc numeroase mitoze. Citoplasma este redusă şi imprecis conturată. Măduva hematogenă nu este interesată de la începutul bolii. Există o deosebită sensibilitate la radioterapie şi corticoterapie. Celulele neoplazice ar fi corespondentul patologic al timocitelor.

Prin analogie cu sarcomul imunoblastic cu celule B, ar putea exista un *sarcom imunoblastic cu celule T*, dar existenţa sa nu a fost pînă acum demonstrată practic.

În sfîrşit, alterarea importantă a componentei celulare a imunităţii în *limfomul Hodgkin* sugerează interesarea predilectă a limfocitelor T în această boală. Pe lîngă explicaţiile patogenetice menţionate anterior se mai presupune că deficienţa supravegherii imunologice, datorită în special incompetenţei funcţionale a limfocitelor T, ar permite supravieţuirea unor imunoblaste patologice, celulele Reed-Sternberg, apărute în cursul infecţiilor virale. Boala ar reprezenta expresia conflictului dintre aceste celule patologice şi restul sistemului limfoid al organismului.

Majoritatea limfoamelor maligne apar însă plecate din celule B, în special din celulele centrului folicular. Astfel, în *limfomul cu limfocite mici*, care apare ca manifestarea tisulară a leucemiei limfocitare cronice, blocajul pare să existe la nivelul contactului dintre celulele dendritice şi aceste limfocite. Leziunea se caracterizează printr-o proliferare difuză de limfocite mici, cu nucleu mic, fără incizură. Nu se întîlnesc foliculi cu aspect normal, plasmocitele sînt absente, avînd ca urmare o hipo- sau agammaglobulinemie. În fazele de acutizare, se pot întîlni celule mai mari cu cromatina mai fină şi nucleoli. O variantă o constituie *limfomul cu limfocite plasmocitoide*, celulele cu dimensiuni mai variate avînd un caracter plasmocitar şi conţinînd incluzii citoplasmatice PAS-pozitive. Acest limfom este expresia tisulară a unor boli imunoproliferative (boala Waldenström, limfomul mediteranean); poate evolua spre un sarcom imunoblastic sau plasmocitar.

Limfomul cu celule mici incizate reprezintă majoritatea limfoamelor nodulare. Celulele, de dimensiunile limfocitelor mici, prezintă constant incizura nucleului. Cromatina este compactă, nucleolii puţin vizibili, mitozele rare. Citoplasma este redusă. În celulele mai mari apar granulaţii pironinofile.

Limfomul cu celule incizate mari îşi poate menţine o structură parţial foliculară, dar de obicei este difuz şi are o evoluţie mai agresivă. Se caracterizează printr-un pleomorfism destul de accentuat: nucleii au în general dimensiunile celor ai histiocitelor normale, cu forme diferite şi despicături uneori foarte pronunţate. Există şi celule mici, unele cu nucleu rotund. Numărul mitozelor pare a fi proporţional cu al celulelor cu nuclei rotunzi. Pironinofilia citoplasmatică este ceva mai evidentă.

Limfomul cu celule neincizate mici îmbracă fie forma limfomului Burkitt, caracterizat prin uniformitate celulară, fie a unei tumori compuse din celule rotunde mici, dar de dimensiuni inegale. Reprezintă o reacţie imună blocată la scurt timp după producerea stimulului, înainte de desăvîrşirea transformării blastice. Nucleii nu depăşesc în general dimensiunile nucleilor leucocitelor polinucleare. Citoplasma, intens pironinofilă, variază ca dimensiuni în funcţie de dimensiunile nucleului şi prezenţa nucleolilor. Nu se observă spaţii intercelulare. Nucleii, de formă rotundă, au cromatină fină şi nucleoli. Mitozele sînt numeroase.

Limfomul cu celule neincizate mari este rezultatul unei transformări blastice complete. Apare în special după 40 ani şi, deşi are un aspect monomorf, se pot întîlni şi celule cu nucleu incizat. Nucleii au dimensiuni egale, depăşind nucleul leucocitelor polinucleare, au formă ovală, cu cromatina fină şi 2—3 nucleoli evidenţi. Mitozele sînt numeroase, citoplasma este intens pironinofilă.

Sarcomul imunoblastic se prezintă clinic şi morfologic ca o entitate distinctă în cadrul limfoamelor maligne, în sensul că apare în mod brusc la pacienţi suferind de mai mulţi ani de boli cu componentă imună (reumatism cronic grav, lupus eritematos, sindrom Sjögren, limfom mediteranian, diferite deficienţe imunologice congenitale) sau la persoane cărora li s-au făcut transplante cu diferite organe şi au fost supuse unei terapii imunosupresive prelungite. Evoluează rapid, ducînd la moarte în 2—3 luni. Autorii consideră boala un exemplu tipic de leziune malignă produsă de stimularea antigenică prelungită a organismului, în special la cei cu imunitate congenitală deficientă sau alterată de boală sau de vîrsta înaintată. Se caracterizează microscopic printr-o proliferare monomorfă de celule mari, cu citoplasmă pironinofilă, prezentînd uneori un aspect plasmocitoid. Nucleul mare, oval, fără incizuri, posedă o cromatină fină şi 2—3 nucleoli. Făcînd abstracţie de datele clinice, este greu de diferenţiat de limfomul cu celule neincizate mari, foarte asemănător microscopic; tendinţa de diferenţiere plasmocitoidă îl face ceva mai polimorf.

Limfomul histiocitar corespunde reticulosarcomului şi pare să fie destul de rar, întrucît numeroasele tumori, interpretate ca atare, s-au dovedit, în urma examinărilor de laborator, de natură limfoidă. Este greu de diferenţiat de limfomul cu celule neincizate mari sau de sarcomul imunoblastic. Ne gîndim la acest tip histologic cînd pleomorfismul este mai evident, citoplasma mai abundentă, există fenomene de fagocitoză şi o reţea de reticu-

lină. Cromatina nucleară este mai fină şi nucleolii mai mici decît în celulele blastice limfoide. Unele tumori prezintă o activitate pozitivă a alfa-naftol-acetatesterazei sau fosfatazei acide. Nu se pun în evidenţă Ig sau alţi markeri pe suprafaţa acestor celule, cu excepţia unor receptori pentru fragmentul cristalizabil al IgG (Brouet şi col., 1976).

Limfoamele neclasificabile reprezintă cazuri în care tehnica existentă nu permite o apreciere valabilă a naturii celulelor neoplazice.

Clasificarea lui Lennert caracterizează de asemenea tumoarea pe baza asemănării celulelor neoplazice cu diferite stadii ale imunocitelor în cursul reacţiilor imune. Nomenclatura diferă de cea utilizată anterior, în funcţie de interpretarea şi nomenclatura dată de Lennert celulelor apărute în cursul acestei reacţii, mai ales la nivelul centrului germinal. Astfel, contactul cu antigenul determină transformarea blastică a limfocitului T şi evoluţia lui în limfocite mici imunocompetente. Limfocitele B, cu localizare foliculară, se modulează, în urma contactului cu antigenul, pe două direcţii, prin procesul de transformare blastică. Celule blastice mai mari sau imunoblaste se vor diferenţia în plasmocite sau celule limfoplasmocitoide; celule blastice ceva mai mici sau germinoblaste (responsabile de formarea centrului germinal) vor evolua prin stadiul intermediar de germinocite în limfocite B imunocompetente. Mai recent Lennert utilizează termenii de centroblaste şi centrocite în locul celor de germinoblaste şi germinocite.

I. Tip celular nediferenţiat

II. Tipuri cu celule T
   1. Micoza fungoidă şi boala Sézary
   2. Sarcomul limfoblastic cu celule T
   3. Sarcomul imunoblastic cu celule T

III. Tipuri cu celule B
   1. Leucemia limfocitară cronică
   2. Imunocitomul limfoplasmocitoid
   3. Tumori ale celulelor centrilor germinali
      a) germinocitom
      b) germinoblastom (nodular, difuz, sclerozant)
      c) sarcom germinoblastic (mai ales difuz)
   4. Sarcom imunoblastic cu celule B

IV. Tipul histiocitar
   Reticulosarcomul

V. Tipuri neclasificabile.

Spre deosebire de clasificarea precedentă, termenii de celule ale centrilor foliculari sînt înlocuiţi de cei de celule germinale (germinoblaste, germinocite). Lennert diferenţiază citoamele, boli proliferative fără caracter net tumoral, de blastoame, tumori adevărate, şi de sarcoame, tumori caracterizate printr-o evoluţie deosebit de malignă. Aspectul polimorf al citoamelor le diferenţiază de sarcoamele caracterizate prin monomorfism, în urma faptului că sînt constituite din limfocite aflate în acelaşi stadiu al procesului de modulaţie.

În urma unor discuţii directe cu Lennert şi Lukes, Gérard-Marchant (1974) a stabilit următoarea schemă de echivalenţă a diferitelor tipuri de limfom malign în funcţie de cele trei clasificări menţionate (Fig. 261).

Salmon şi Seligman (1974) consideră de asemenea că limfoamele maligne pot fi explicate în funcţie de ciclul de diferenţiere a limfocitelor, în special al celulelor B. După ei, celula de origine a limfocitelor B, celula nediferenţiată pluripotentă din măduva hematogenă este numită B_0. Ea nu produce tumori, întrucît nu reacţionează cu antigenele. Celula B imunologic competentă dar încă virgină de contactul cu antigenul, limfocitul B_2, identificabil prin prezenţa receptorilor Ig de pe suprafaţa sa, ar produce, prin stimulare inadecvată, leucemia limfocitară cronică şi limfomul limfocitar bine diferenţiat, hiperplazii formate din celule cu receptori Ig. Stadiul de imunoblast sau limfocit B_2, indus de contactul cu antigenul, corespunde limfomului limfocitar puţin diferenţiat şi unor cazuri de limfom histiocitar, formate din celule blastice purtătoare de receptori Ig.

Din cele două linii pe care evoluează limfocitele B după transformarea blastică, limfocitele B cu memorie sau limfocitele B_3 ar genera leucemii limfatice cronice. Cealaltă linie, plasmocitară, trece prin stadiul de plasmocit limfocitoid (celulă B_4) producător de IgM şi plasmocit matur (celulă B_5) producător de IgG, IgA, IgD, sau IgE. Celulele B_5 produc mieloamele monoclonale, caracterizate prin secreţia aceluiaşi tip de Ig. Macroglobulinemia Waldenström ar fi generată de celulele B_4 şi B_5.

După cum reiese din cele de mai sus, ultimele clasificări realizează un acord între nomenclatura actuală a imunologiei şi nomenclatura anatomopatologică şi includ în grupul limfoamelor maligne bolile neoplazice sau asemănătoare provenite din proliferarea patologică a imunocitelor. Autorii insistă şi asupra valorii practice a acestor clasificări, ele permiţînd o mai bună diferenţiere a prognosticului. După Lukes (1974), observaţii preliminare arată că toate cazurile etichetate ca forme nodulare şi deci cu prognostic relativ favorabil, prezentau tumori cu celule ale centrului folicular de cele mai multe ori cu celule cu nucleu incizat. Pacienţii purtători de tumori cu celule cu nucleu neincizat prezintă o supravieţuire medie mai mică de un an. S-a menţionat deja prognosticul cu totul infaust al sarcomului imunoblastic.

Concordanţa dintre noţiunile de anatomie patologică şi imunologie stabilită de aceste clasificări deschide perspective pentru perfecţionarea clasificării, cît şi pentru o mai bună înţelegere a aspectelor normale ale imunităţii prin studiul aspectelor sale patologice. Lukes insistă asupra analogiei care există între limfoamele maligne, procese exprimînd o hiperplazie patologică de imunocite blocate într-un

Rappaport-Mathé	*Lukes*	*Lennert*
Nediferențiat		I. Tipuri nedefinite (nici B, nici T)
		II. Tipuri cu celule B
	1. Limfoid cu celule mici	1. Leucemie limfoidă cronică
	2. Limfoplasmocitoid	2. Imunocitom limfoplasmocitoid
II. Limfocitar bine diferențiat	3. Tumori ale celulelor centrofoliculare	3. Tumori ale celulelor centrilor germinali
	a) cu nuclei incizați	
	1. celule mici	
	2. celule mari	*a)* germinocitom
III. Limfocitar puțin diferențiat	*b)* cu nuclei neincizați	*b)* germinoblastom
	1. celule mici	*c)* sarcom germinoblastic
	2. celule mari	
	4. Sarcom imunoblastic B	4. Sarcom imunoblastic B
		III. Tipuri cu celule T
IV. Mixt (limfohistiocitar)	1. Micoza fungoidă și boală Sezary	1. Micoză fungoidă și boală Sezary
	2. Cu nuclei răsuciți	2. Sarcom limfoblastic T
	3. Sarcom imunoblastic T?	3. Sarcom imunoblastic T?
		IV. Tip reticulohistiocitar Reticulosarcom
V. Histiocitar	Histiocitar	
		V. Tipuri neclasificabile

Fig. 261. Schema echivalenței tipurilor de limfom malign după Gérard — Marchant.

anumit stadiu al reacției și deficiențele imune congenitale. Și în ultimele boli se constată incapacitatea organismului de a depăși un anumit stadiu de diferențiere a imunocitelor, ceea ce se exprimă clinic prin diferitele tipuri de deficiențe imune. Pe măsură ce celulele neoplazice vor fi supuse unui studiu imunologic mai precis, paralelismul dintre limfoame și deficiențele imune ar putea deveni mai strîns. Interpretarea celulelor neoplazice din limfoame ca imunocite deficiente poate să furnizeze o mai bună înțelegere a proprietăților funcționale ale celulelor normale imunologic competente, după cum cercetarea defectelor de coagulare a constituit baza înțelegerii fenomenului de coagulare normală.

Deficiențele clasificărilor discutate, lipsa de concordanță între practicieni experimentați și dificultatea executării probelor histoenzimatice și imunologice complimentare într-un laborator obișnuit, nu exclud posibilitatea aplicării lor cu folos în institute specializate, unde atît anatomopatologii, cît și clinicienii sînt cunoscători ai acestor probleme. Există perspectiva ameliorării metodelor de identificare a naturii și gradului de diferențiere a celulelor neoplazice prin metode imunologice, histoenzimatice sau microscopice susceptibile de standardizare. Aceasta ar putea duce, în viitorul destul de apropiat, la aplicarea clasificărilor discutate, cu maximum de acuratețe diagnostică și utilitate practică.

TUMORILE GANGLIONARE SECUNDARE (METASTAZE)

Un aspect caracteristic al cancerului este precocitatea și frecvența cu care se produc metastaze în ganglionii regionali. Această afirmație este valabilă pentru tumorile carcinomatoase și melanice și mai puțin pentru tumorile sarcomatoase. Din această cauză, cînd se execută îndepărtarea chirurgicală a unei tumori maligne, se îndepărtează concomitent, în limita posibilităților, toți ganglionii regionali pe care anatomopatologul este obligat să-i examineze individual și minuțios, de interesarea lor depinzînd de multe ori tratamentul ulterior, ca și prognosticul.

Invazia ganglionilor se produce sub formă de emboli la nivelul sinusului subcortical, emboli care — uneori — trebuie diferențiați de celulele endoteliale hipertrofiate și descuamate care se găsesc în lumenul acestor sinusuri. Invazia — sub forma permeației vaselor limfatice de către procesul neoplazic — este excepțională. Faptul că embolii tumorali sînt formați din mici placarde celulare, prezentînd de cele mai multe ori atipii ale țesutului malign, permite o diferențiere (Fig. 262).

În majoritatea cazurilor, recunoașterea metastazelor ganglionare constituite nu reprezintă o problemă pentru specialist. Cînd există unele dubii, în sensul că placardul — lipsit de atipii evidente — ar putea prezenta o zonă de hiperplazie reticulară, recurgem la impregnația Gomori. Dacă aceasta indică o condensare reticulară la periferia placardului — fibrele lipsind la nivelul suprafeței lui — este vorba de un placard tumoral (Fig. 263, 264).

Atunci cînd nu se cunoaște sediul tumorii primitive stabilirea originii metastazei este dificilă. Anatomopatologi cu mare experiență recomandă în acest sens cea mai mare prudență. Augustin Mureșan obișnuiește să spună că locul de origine nu este scris pe metastază. Această prudență îl ferește pe anatomopatolog de comentariile « binevoitoare » ale unor clinicieni care, după Boyd, au o credință exagerată în atotputernicia microscopului.

Recunoașterea metastazelor unui melanom, mai ales dacă sînt pigmentare, nu constituie o problemă. În formele acrome, caracterul neobișnuit al celulelor care constituie metastaze, ca și alternanța de placarde cu aspect de carcinom și de celule izolate sau cu aspect sarcomatos sugerează o astfel de tumoare (Fig. 265, 266).

Alte tumori oculte a căror natură poate fi recunoscută din aspectul microscopic al metastazei sînt carcinomul bronșic nediferențiat cu celule mici (în boabe de ovăz), diferite forme de tumori tiroidiene (în special adenocarcinomul papilifer) sau tumorile limfoepiteliale ale nazofaringelui (Fig. 267, 268, 269).

În general, grupa ganglionară interesată atrage atenția asupra originii tumorii primitive: astfel, hipertrofia apreciabilă a ganglionilor cervicali ca primă manifestare clinică a unui cancer primitiv asimptomatic al nazofaringelui, plămînului, a amigdalelor, bazei limbii sau esofagului. Se cunoaște demult (semnul lui Virchow-Troisier) posibilitatea ca un cancer gastric sau al altor organe abdominale să debuteze clinic printr-o adenopatie cervicală. Un cancer ocult tiroidian poate fi și el relevat de adenopatia cervicală (mult timp confundată cu insule aberante de țesut tiroidian).

La femei, adenopatia tumorală axilară indică, de cele mai multe ori, un cancer mamar care poate fi semnalat de acest simptom. În unele cazuri însă, și tumorile tiroidiene, digestive sau chiar prostatice, pot să devină aparente — clinic — prin acest simptom. Cînd apare o adenopatie tumorală, în care examenul clinic minuțios nu reușește în prima instanță să depisteze focarul primitiv, trebuie exclusă existența unui mic melanom malign cutanat. În special ganglionii inghinali, dar și cei cervicali sau axilari, pot fi invadați de astfel de metastaze, ple-

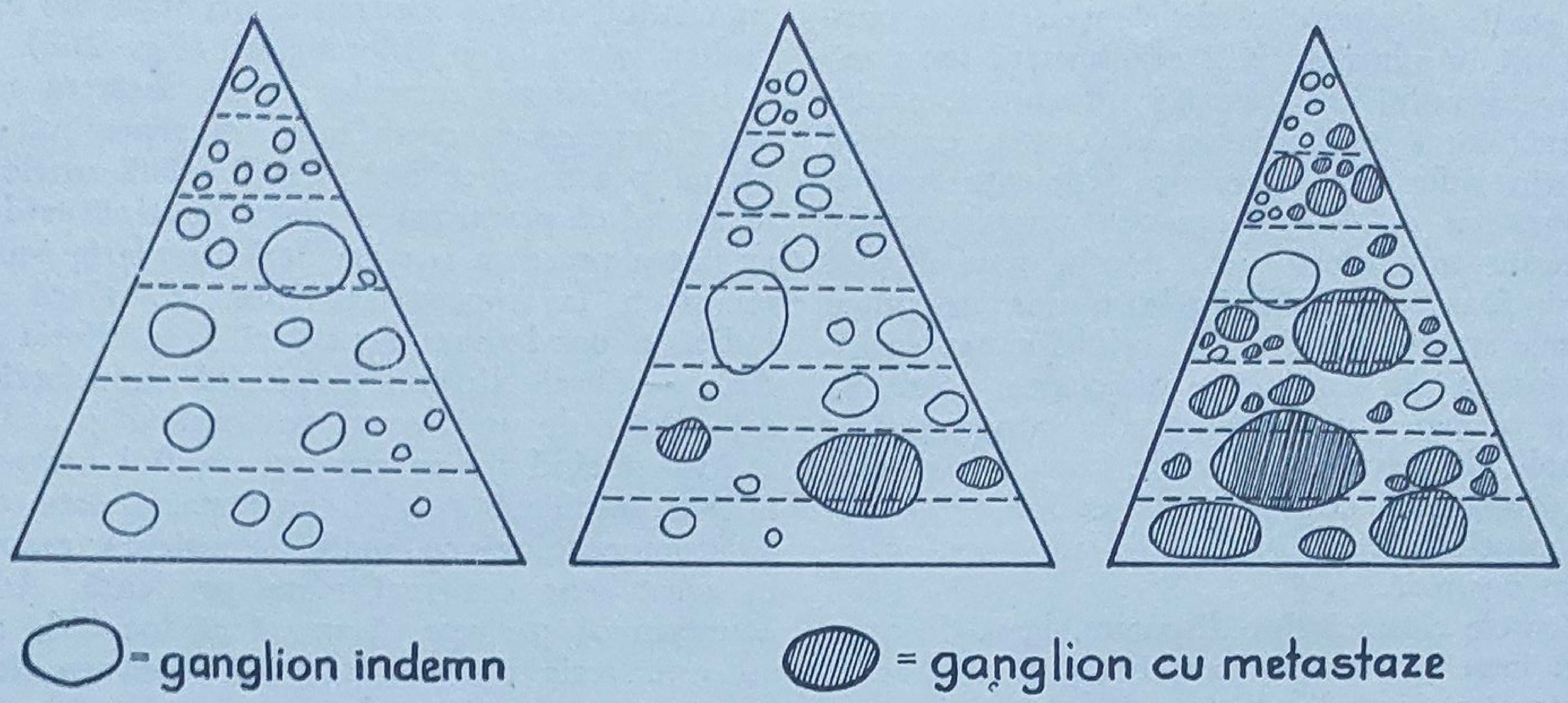


Fig. 270. Schema adenogramei axilare după tehnica Chiricuță la trei paciente cu cancer mamar.

cate dintr-un mic nev al membrelor sau penisului, aparent inocent. Trebuie de asemenea excluse, printr-un examen atent al regiunii, micile tumori maligne cutanate, plecate din anexele pielii.

Tumorile maligne ale testiculului pot şi ele produce primul semn clinic evident sub forma unor mase tumorale abdominale, reprezentînd ganglionii lombari metastazaţi. În sfîrşit, trebuie să diferenţiem cu atenţie metastazele de o eventuală tumoare ganglionară primitivă.

Întrucît, în cele mai multe localizări ale cancerului, lipsa sau prezenţa metastazelor în ganglionii sateliţi reprezintă cel mai important semn prognostic, trebuie depuse toate eforturile pentru examinarea tuturor ganglionilor. Acest lucru este posibil, de exemplu, în cancerul mamar.

În Institutul Oncologic Cluj-Napoca, chirurgul izolează grăsimea mamară sub forma unei piramide al cărei vîrf este notat cu un fir iar baza cu două fire de sutură (procedeul Chiricuţă). Piesa este lăsată 48 ore într-un amestec fixator-clarifiant (alcool 65 ml, cloroform 20 ml, formol concentrat 10 ml, acid acetic glacial 5 ml) care permite o bună evidenţiere a ganglionilor opaci, în grăsimea devenită translucidă. Întrucît s-a observat că prognosticul variază în funcţie de extensiunea diseminării metastatice, se urmăreşte stabilirea unei adenograme axilare, practicîndu-se secţiuni din centimetru în centimetru, de la vîrf spre bază, notîndu-se dimensiunile ganglionilor şi interesarea lor. Cu acest procedeu, izolăm în medie 20—30 ganglioni axilari (Fig. 270).

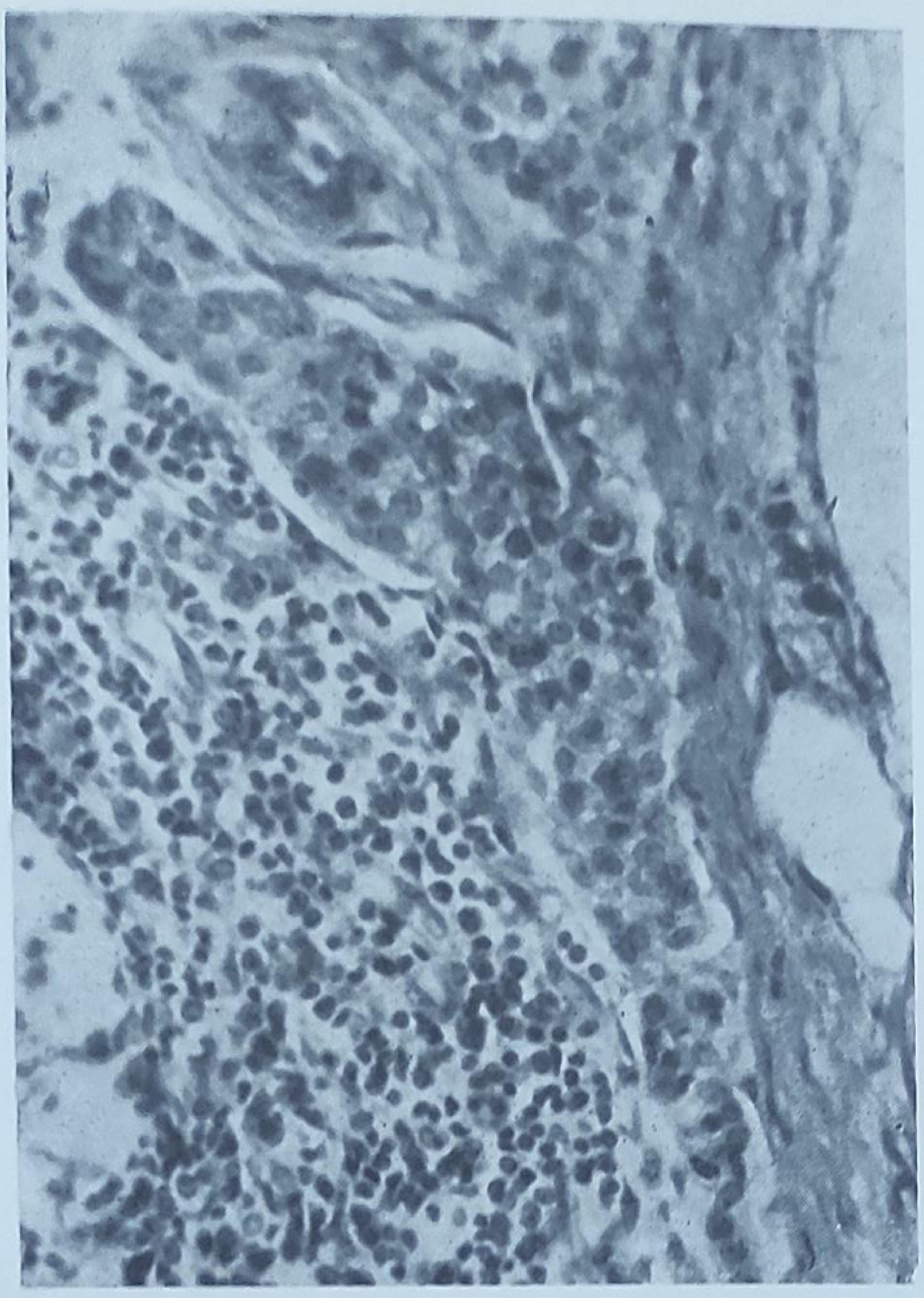
Observaţiile noastre au arătat că prognosticul este diferit la pacientele cu invazie axilară masivă (interesarea unui număr mare de ganglioni mergînd pînă la vîrful axilei) faţă de cele la care sînt interesaţi un număr redus de ganglioni de la bază. Chiricuţă consideră interesarea metastatică a ganglionilor din vîrsul axilei ca un semn deosebit de infaust. Tot el a insistat — încă de mulţi ani — asupra semnificaţiei prognostice grave a periadenitei canceroase (gravitatea constînd în interesarea şi depăşirea capsulei ganglionare de către ţesutul neoplazic) (Fig. 271, 272).

Din punct de vedere citologic, celula străină de ganglion nu este greu de recunoscut, şi ca atare, rareori se confundă cu celulele proprii ale ganglionului chiar transformate malign. În prima etapă este foarte important să precizăm dacă formaţiunea în care se găseşte celula tumorală este într-adevăr un ganglion sau o altă formaţiune (tiroidă, glandă salivară etc.). Un citolog cît de cît versat nu întîmpină greutăţi din acest punct de vedere, mai ales că acest fel de confuzii sînt limitate la formaţiunile din regiunea cervicală. Aici sînt situate glandele salivare, tiroida, chistele branhiale, tot aici fiind şi locul de predilecţie al multor metastaze canceroase, plecate din toate părţile organismului.

Gradul de poluare al ganglionului cu celule tumorale nu depinde nici de organul de origine al tumorii, nici de distanţa la care tumoarea se află de ganglion, nici de numărul ganglionilor prinşi.

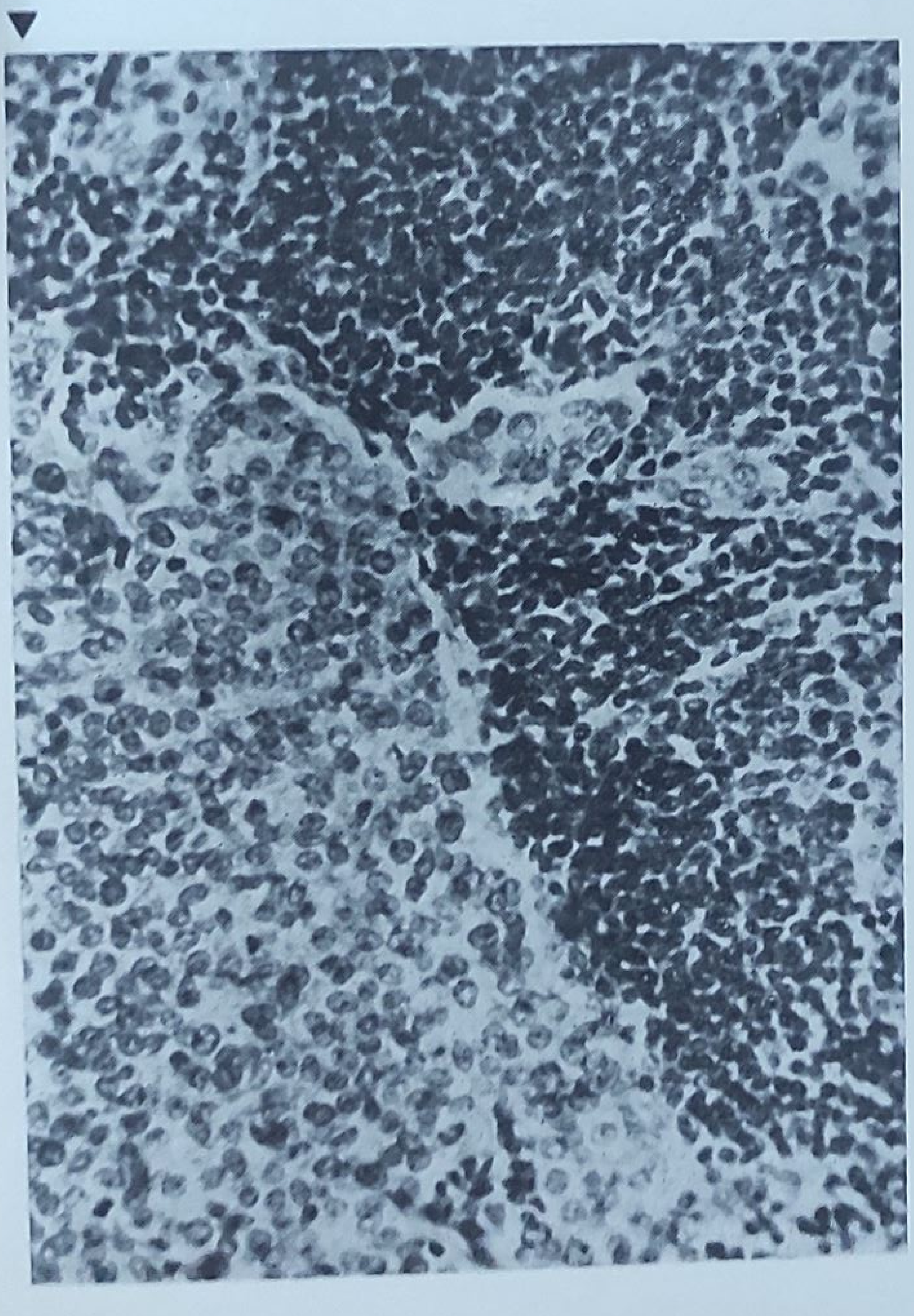
Fără ca aceste condiţii să fie perfect cunoscute, se poate spune că extensiunea invaziei metastatice a ganglionilor depinde în primul rînd de capacitatea de proliferare şi diseminare metastatică destul de caracteristică unui anumit tip de cancer, precum şi de rezistenţa organismului. Ambele fenomene pot fi întrucîtva determinate de examenul microscopic (gradingul tumorii în funcţie de diferenţiere, modificări ganglionare sugerînd o reacţie imună activă). Anumite particularităţi ale dispoziţiei anatomice a sistemului limfatic pot de asemenea influenţa procesul de diseminare.

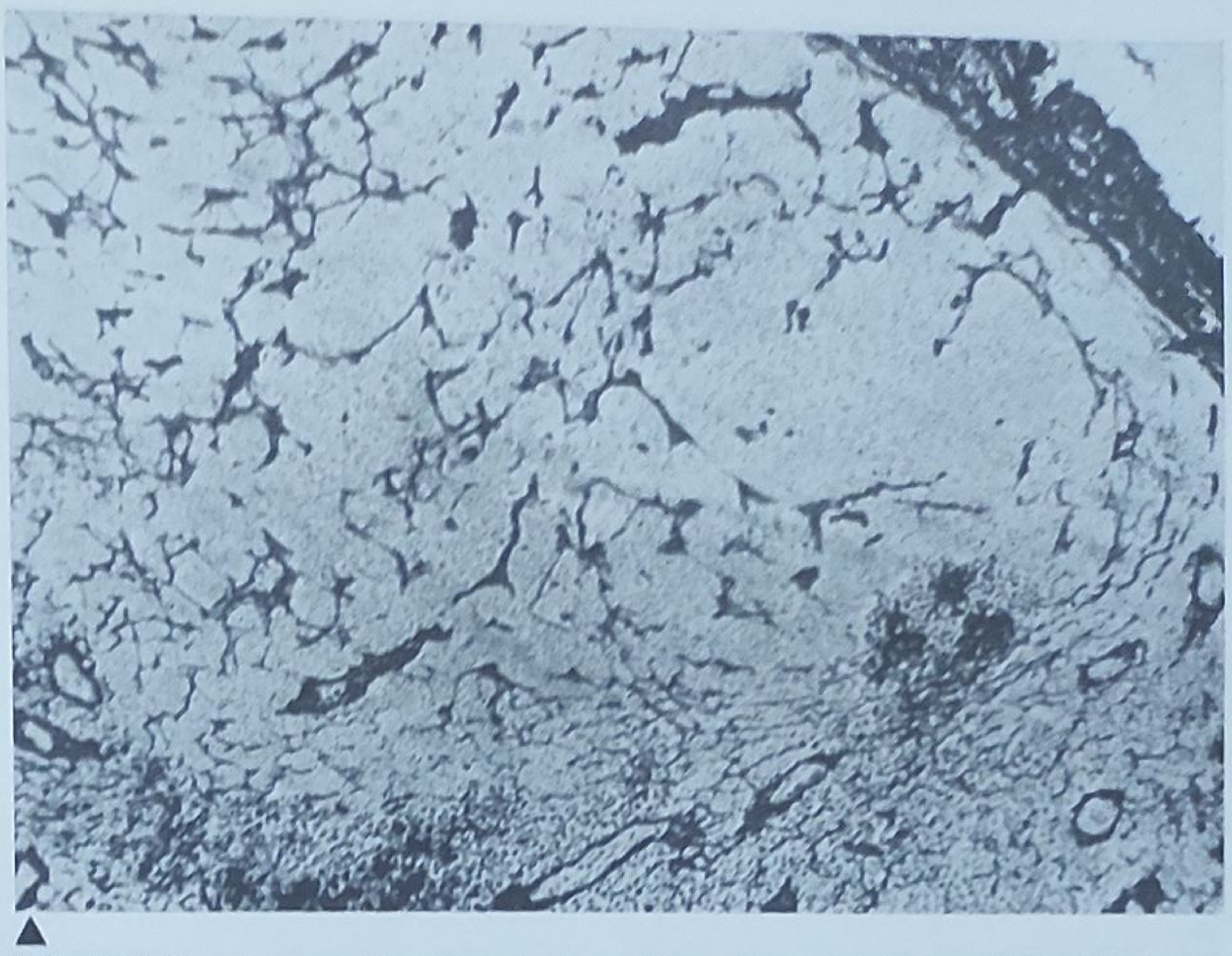
Identificarea, prin examen citologic, a organului din care au plecat celulele care au invadat ganglionul



▲
FIG. 262 Ganglion axilar prezentînd mici emboli tumorali în sinusul marginal. H—E, 40×10

FIG. 263 Metastaza unui carcinom mamar în ganglionul axilar simulînd o hiperplazie reticulară. H—E, 40×10
▼





▲
FIG. 264 Ganglion conținînd metastaze. Dispariția rețelei de reticulină la nivelul țesutului tumoral. Impregnație argentică Gomori. 8×10

FIG. 265 Metastază ganglionară a unui melanom malign. H—E, 20×10
▼

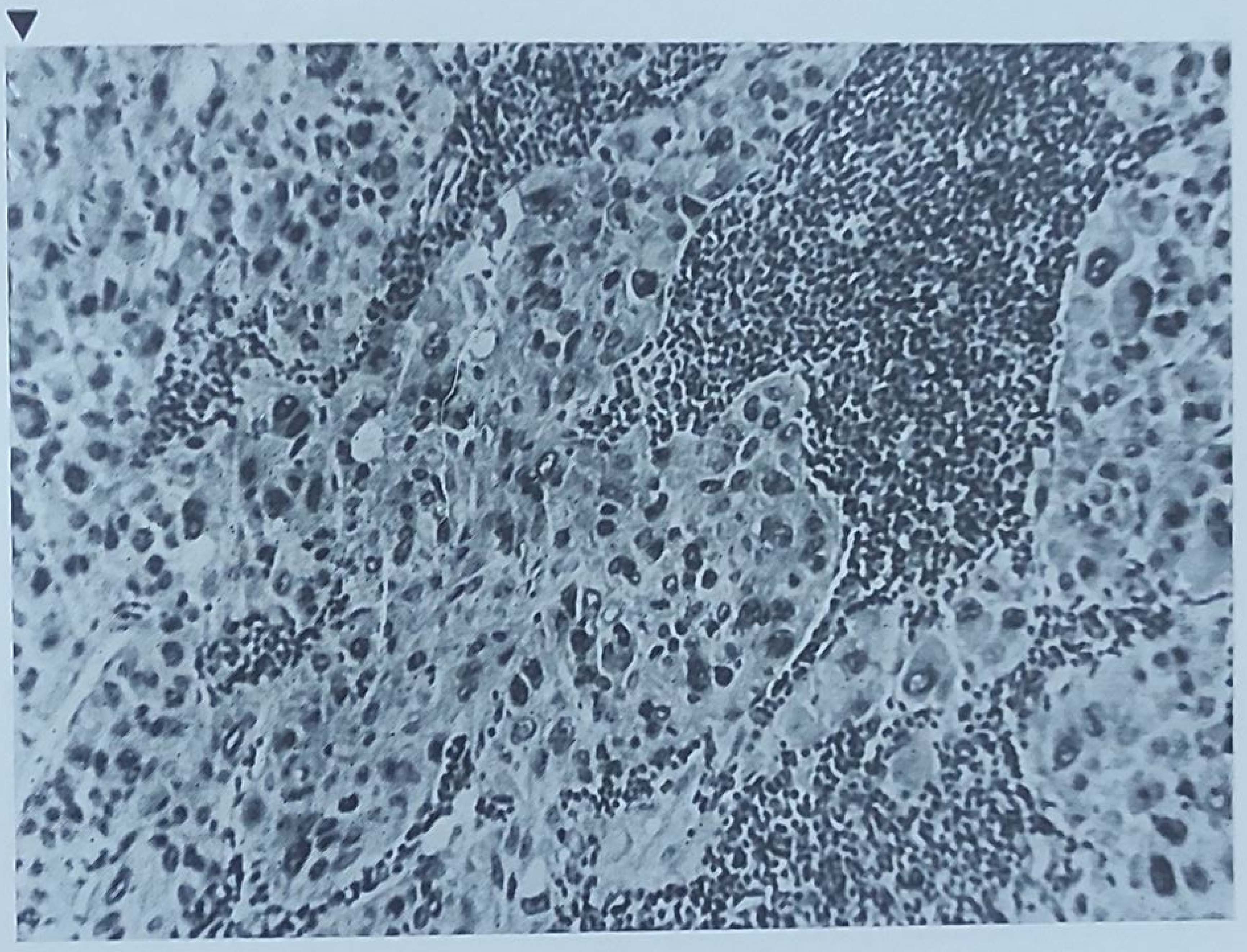
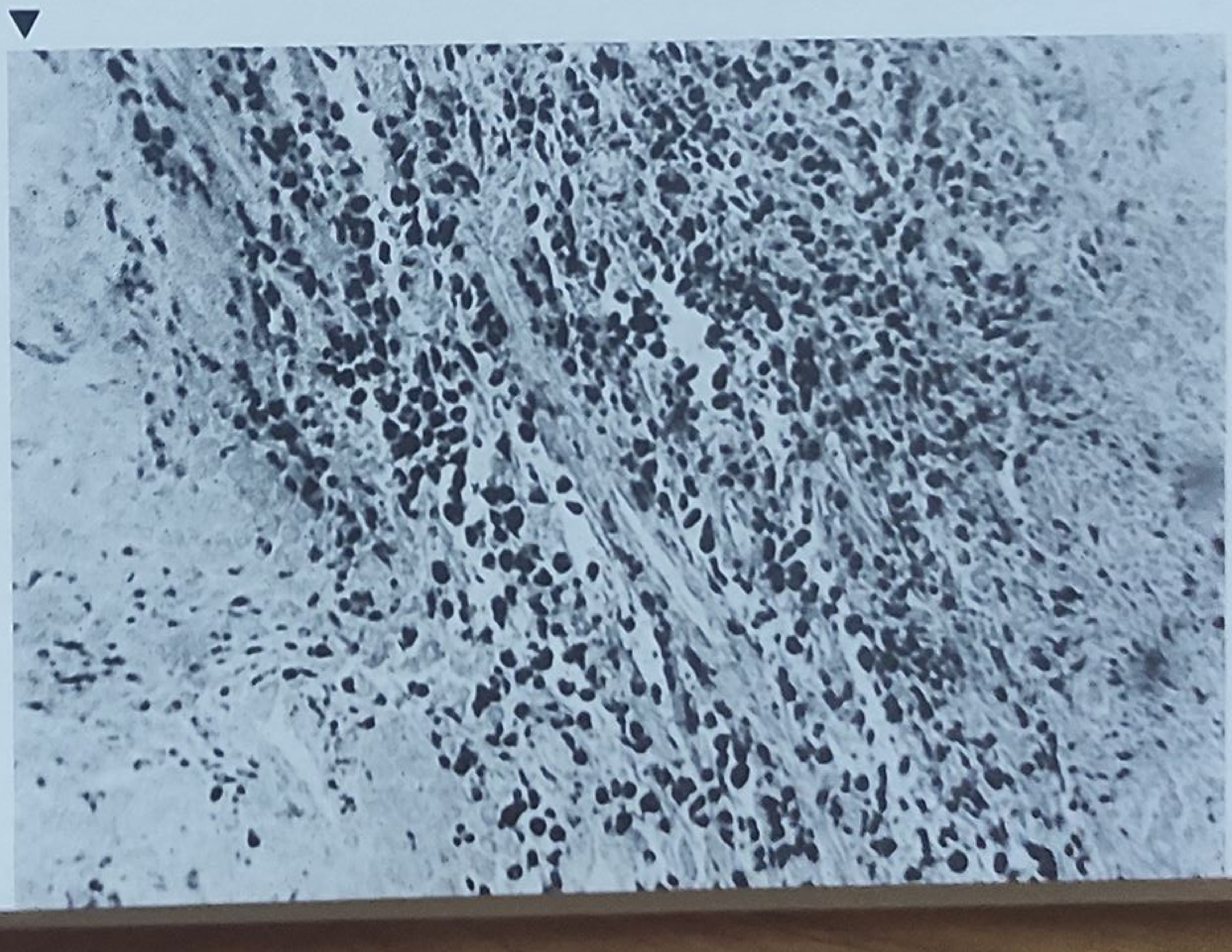
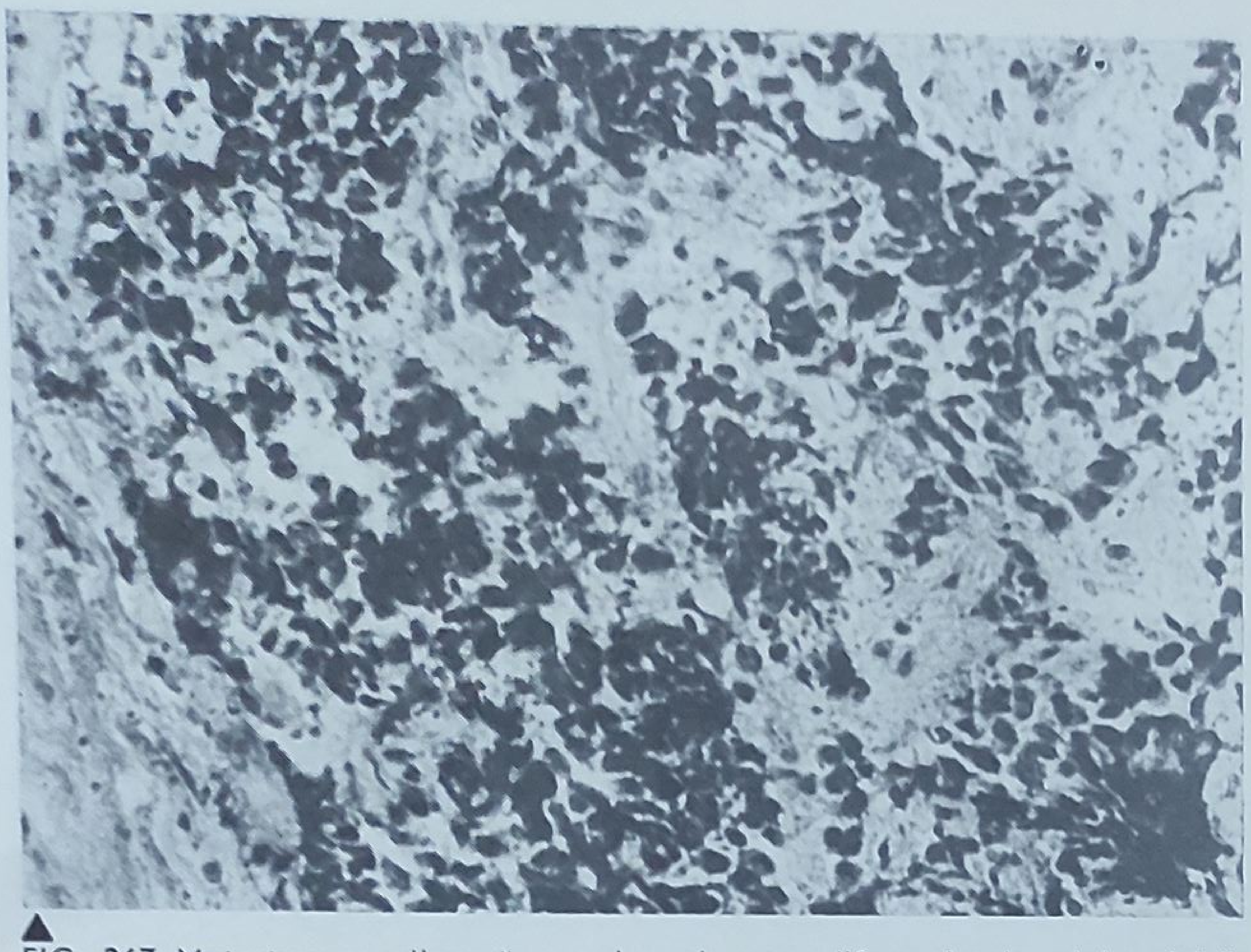


FIG. 266 Metastaza ganglionară a unui melanom malign. Reacția pozitivă pentru melanină după tehnica lui Lillie. 20×10
▼





▲
FIG. 267 Metastaza ganglionară a unui carcinom nediferențiat du celule mici (în boabe de ovăz) de origină bronșică. H—E, 20×10

FIG. 268 Metastaza ganglionară a unui adenocarcinom papilifer tiroidian. H—E, 8×10
▼

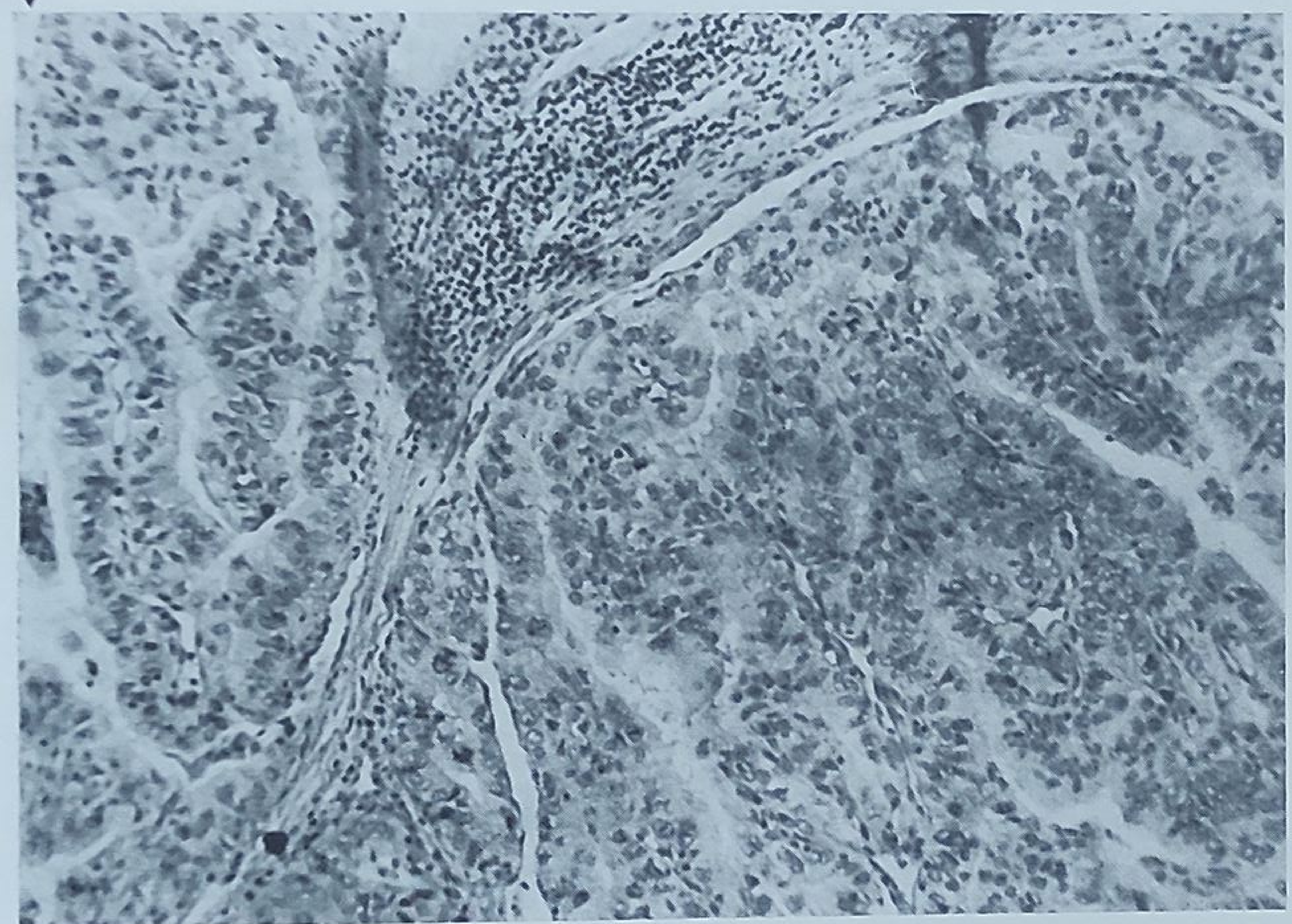
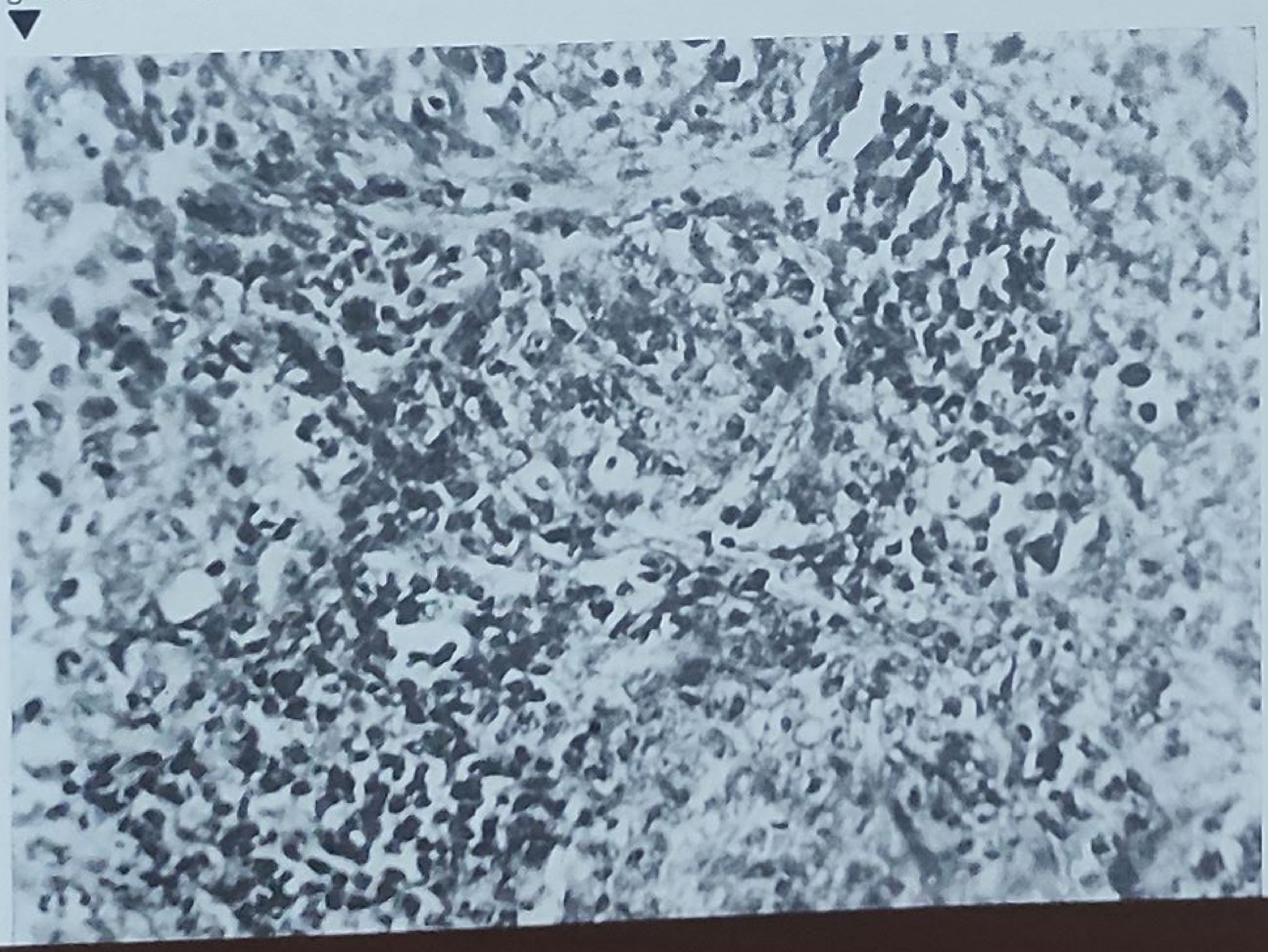
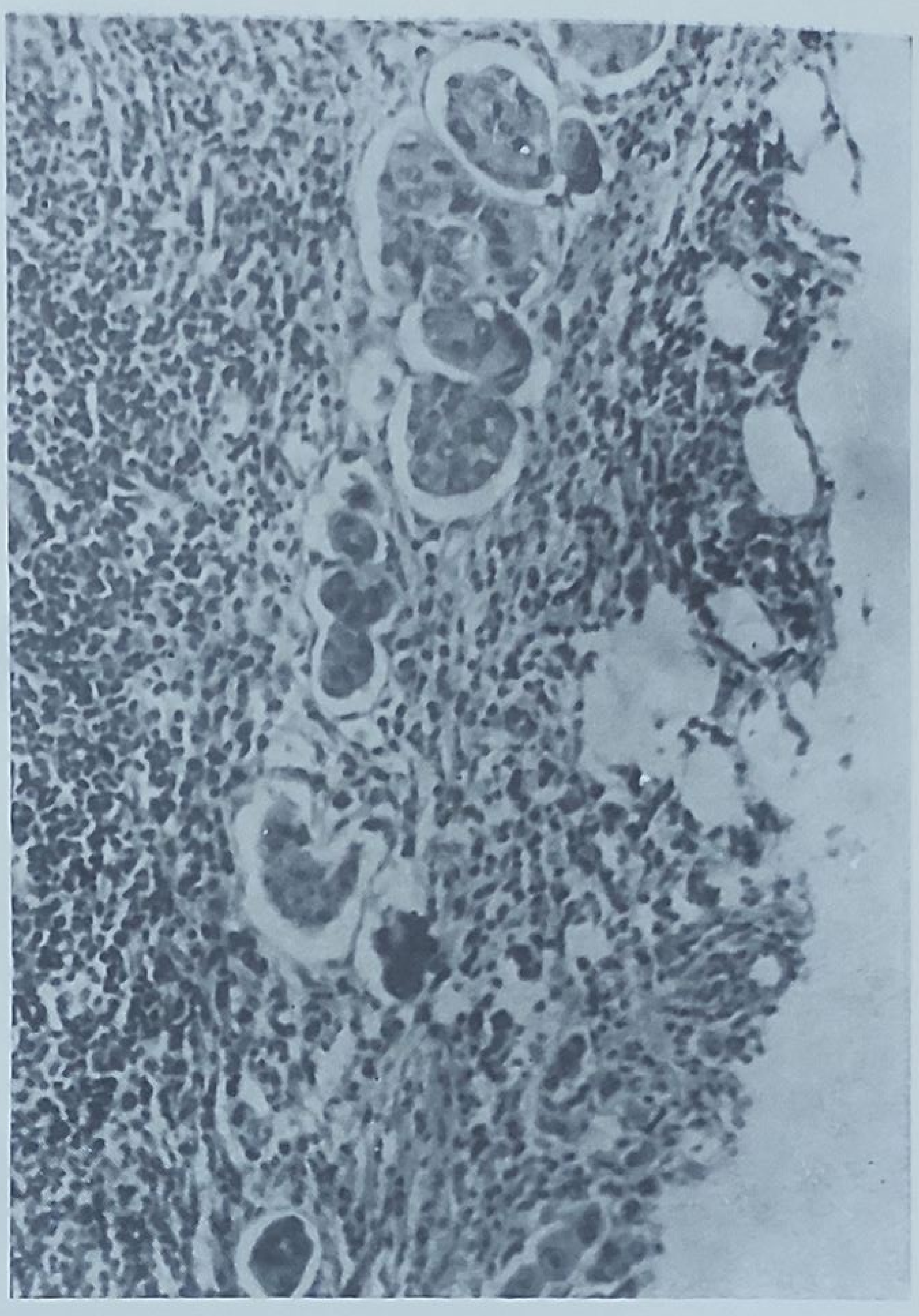


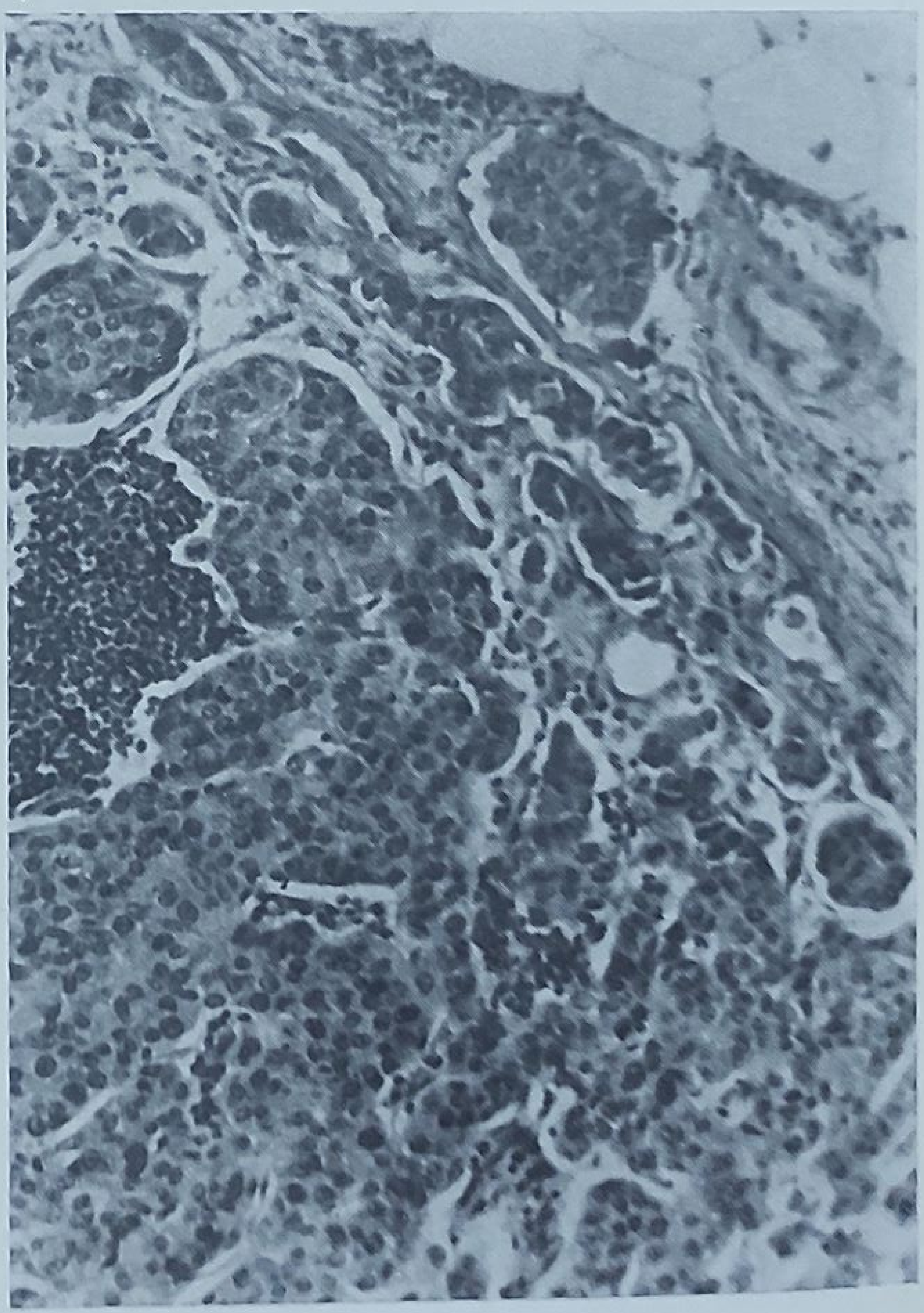
FIG. 269 Metastaza ganglionară a unei tumori limfoepiteliomatoase rinofaringiene. H—E, 20×10
▼

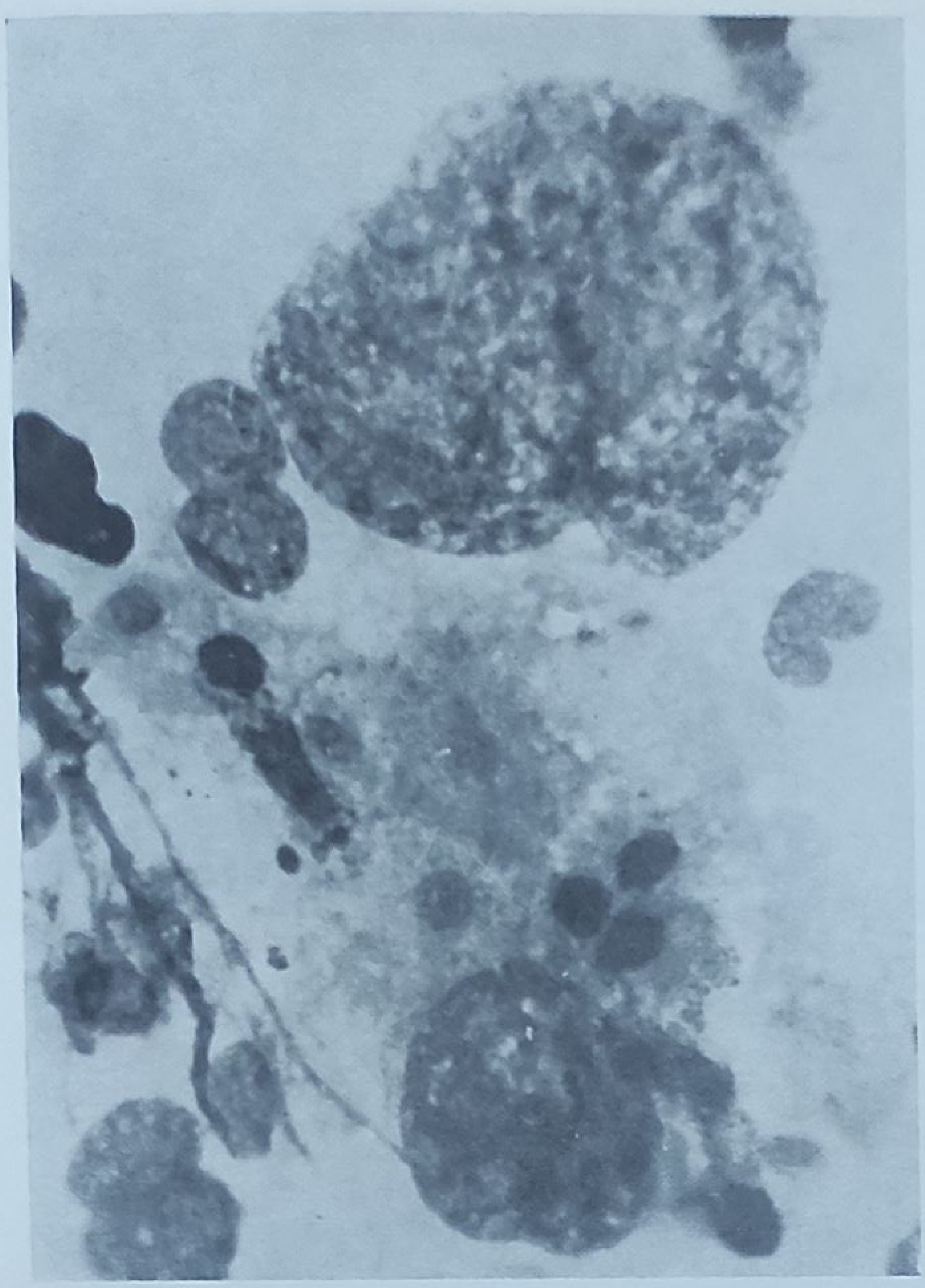




▲
FIG. 271 Ganglion prezentînd fenomene de periadenită canceroasă. H—E, 8×10

FIG. 272 Emboli tumorali în vasele pericapsulare ale unui ganglion axilar. H—E, 8×10
▼

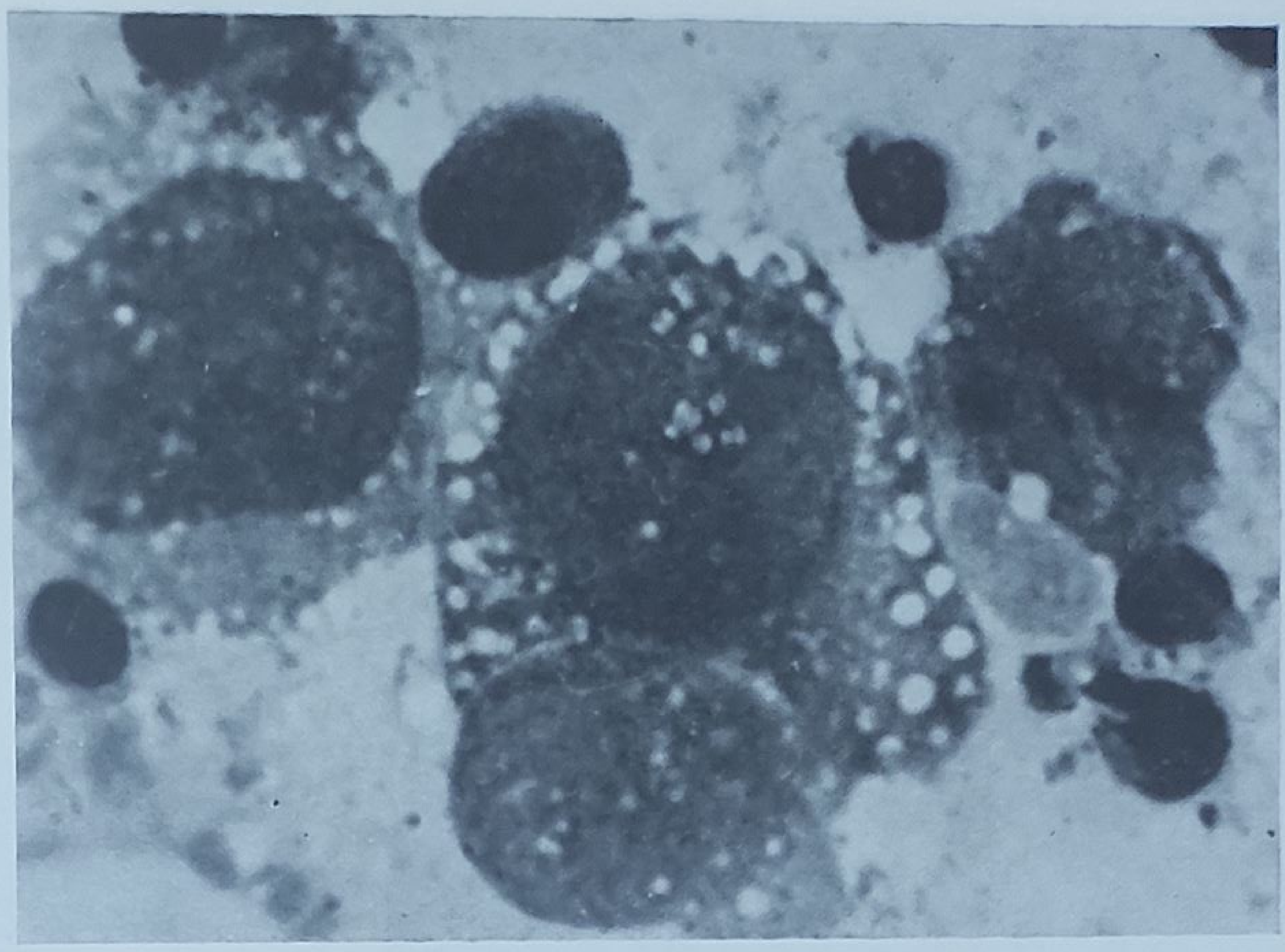




▲
FIG. 273 Cancer de ovar. Celulă monstruoasă și celulă tumorală cu activitate macrofagă.

FIG. 274 Idem. Același caz. Celule tumorale ovoide.
▼





▲
FIG. 275 Idem. Alt caz. Celule mari cu cromatină grunjoasă, pline cu vacuole.

FIG. 276 Idem. Alt caz. Celule de talie inegală cu structură fină. Numeroase granulațiuni în citoplasmă, grupate sau răspîndite.
▼

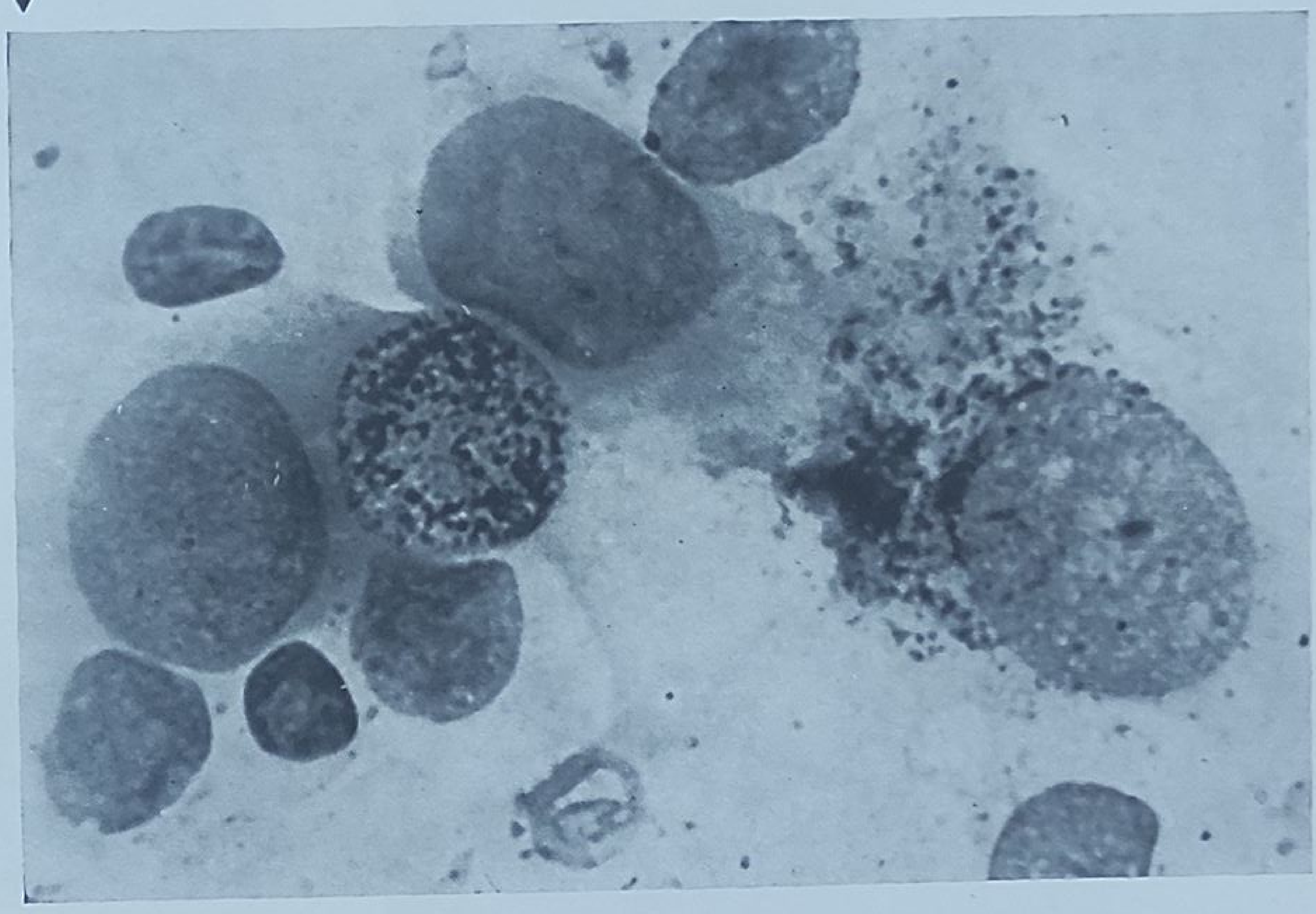
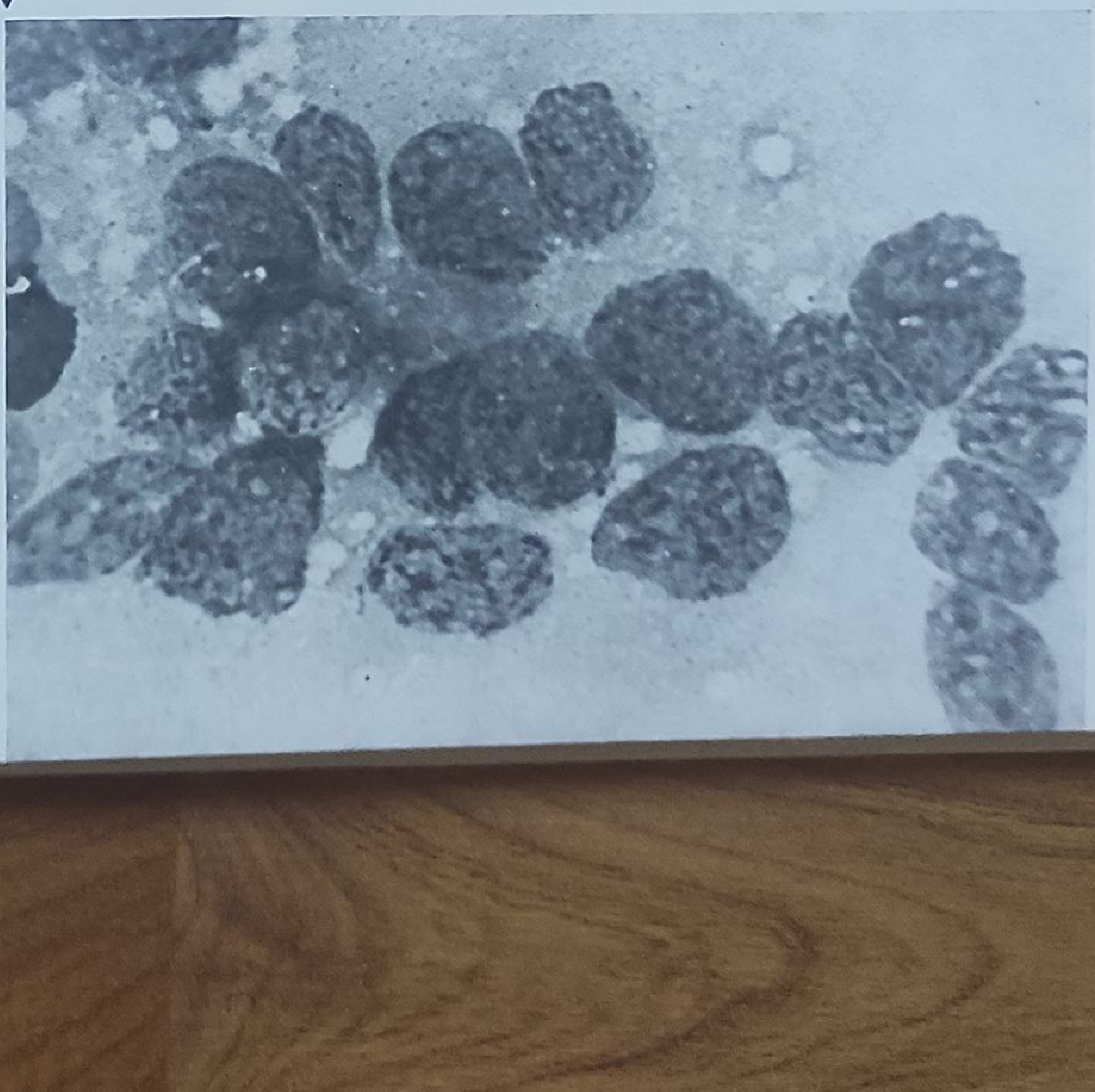
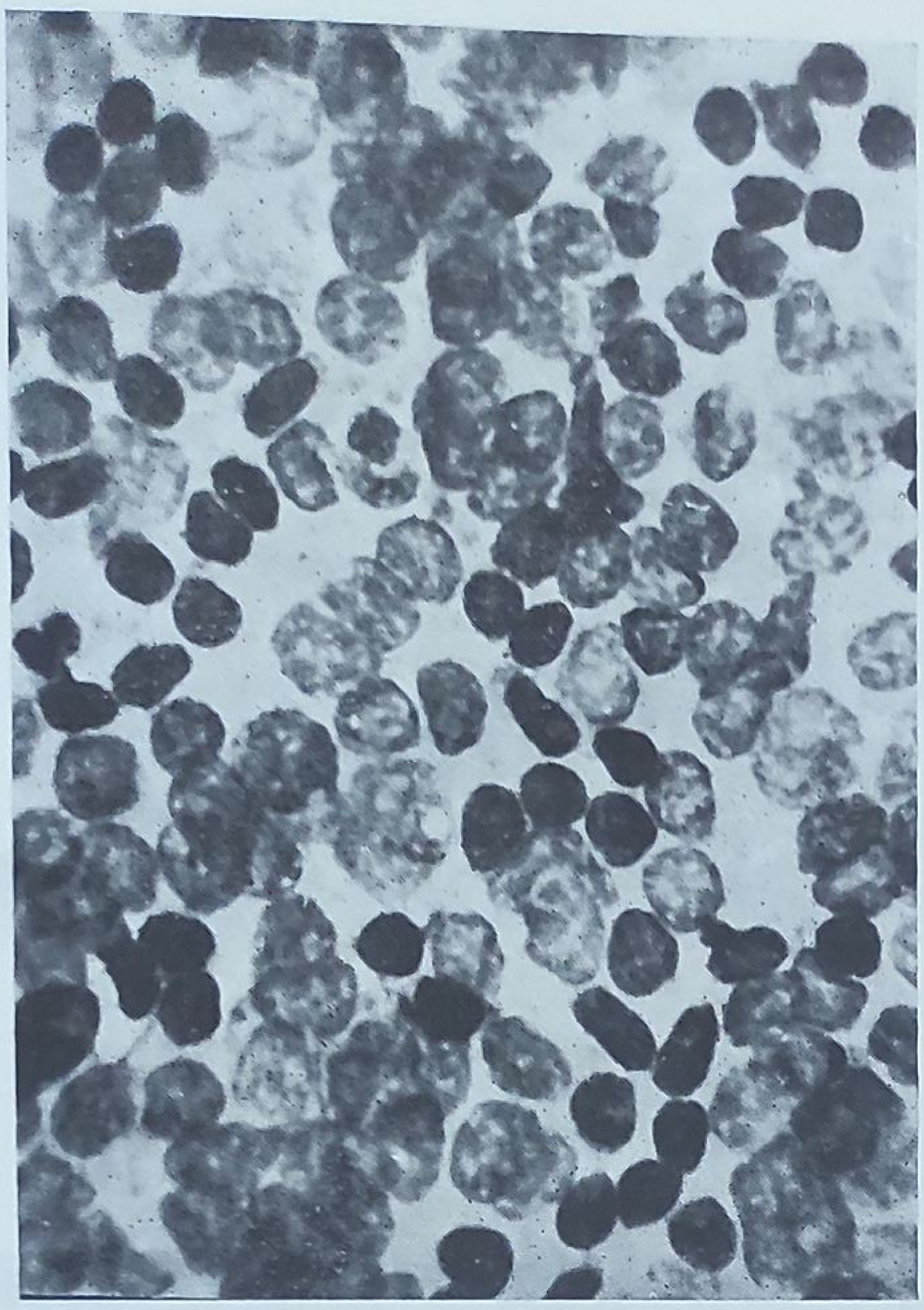


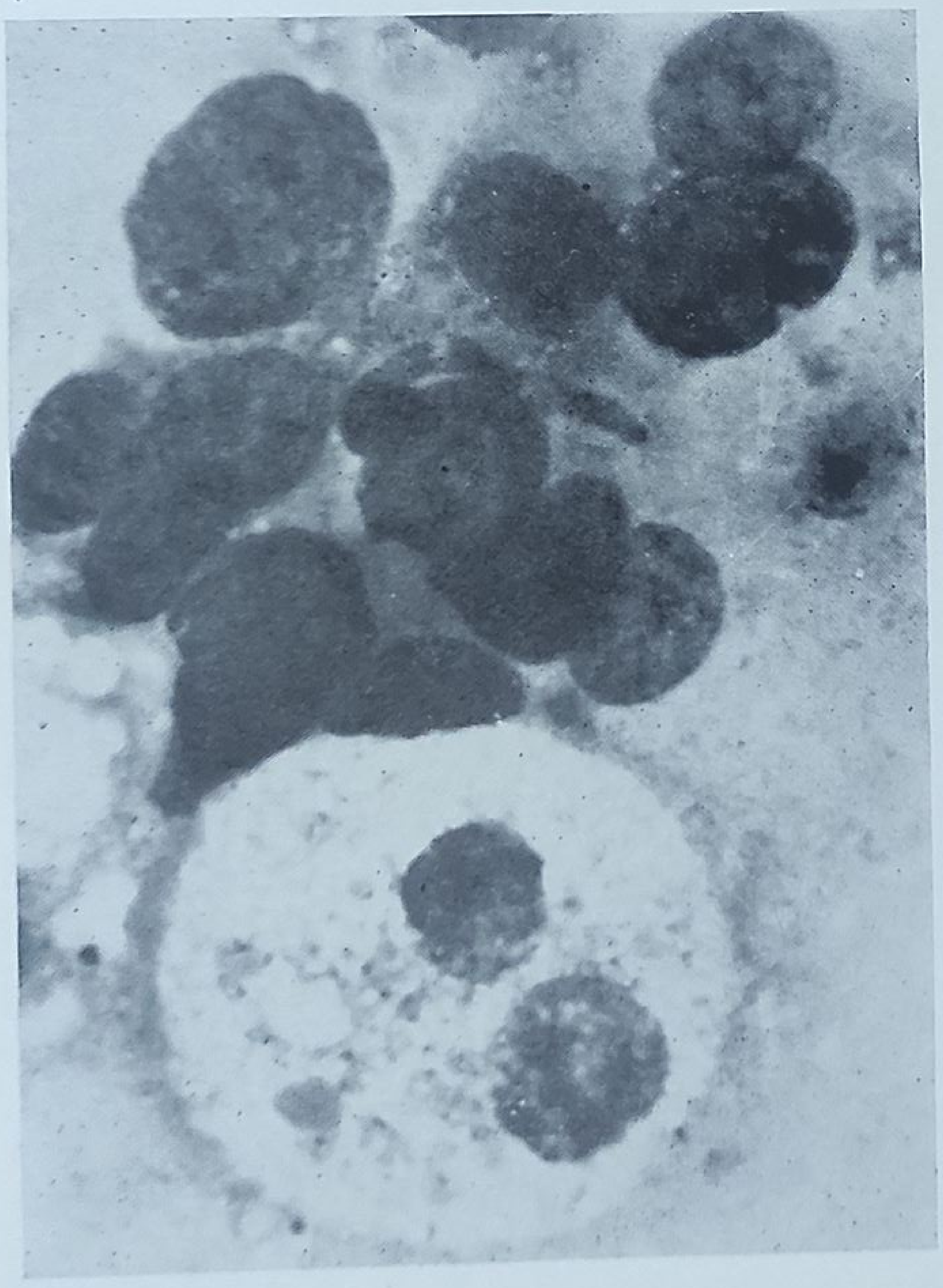
FIG. 277 Cancer de col. Celule cu caracter reticular (histiocitar).
▼

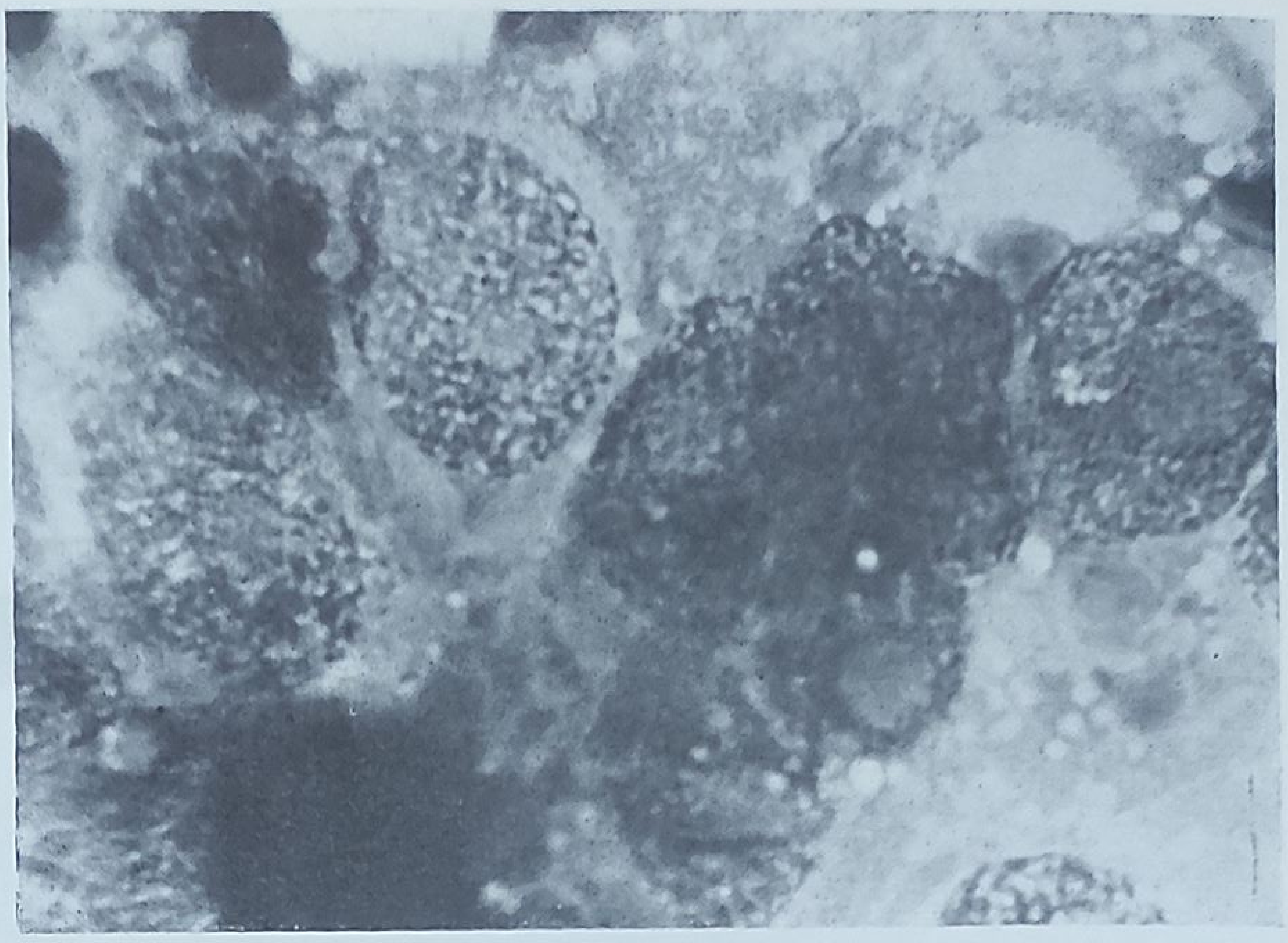




▲
FIG. 278 Cancer de col. Același caz. Celule reticulare (histiocitare), limfocite

FIG. 279 Idem. Alt caz. Celule tumorale și celulă reticulară degenerată sau tumorală spumoasă.
▼





▲
FIG. 280 Cancer bronhopulmonar. De remarcat structura nucleilor, varietatea de mărime a celulelor și nucleilor, prezența mitozelor.

FIG. 281 Idem. Același caz.
▼

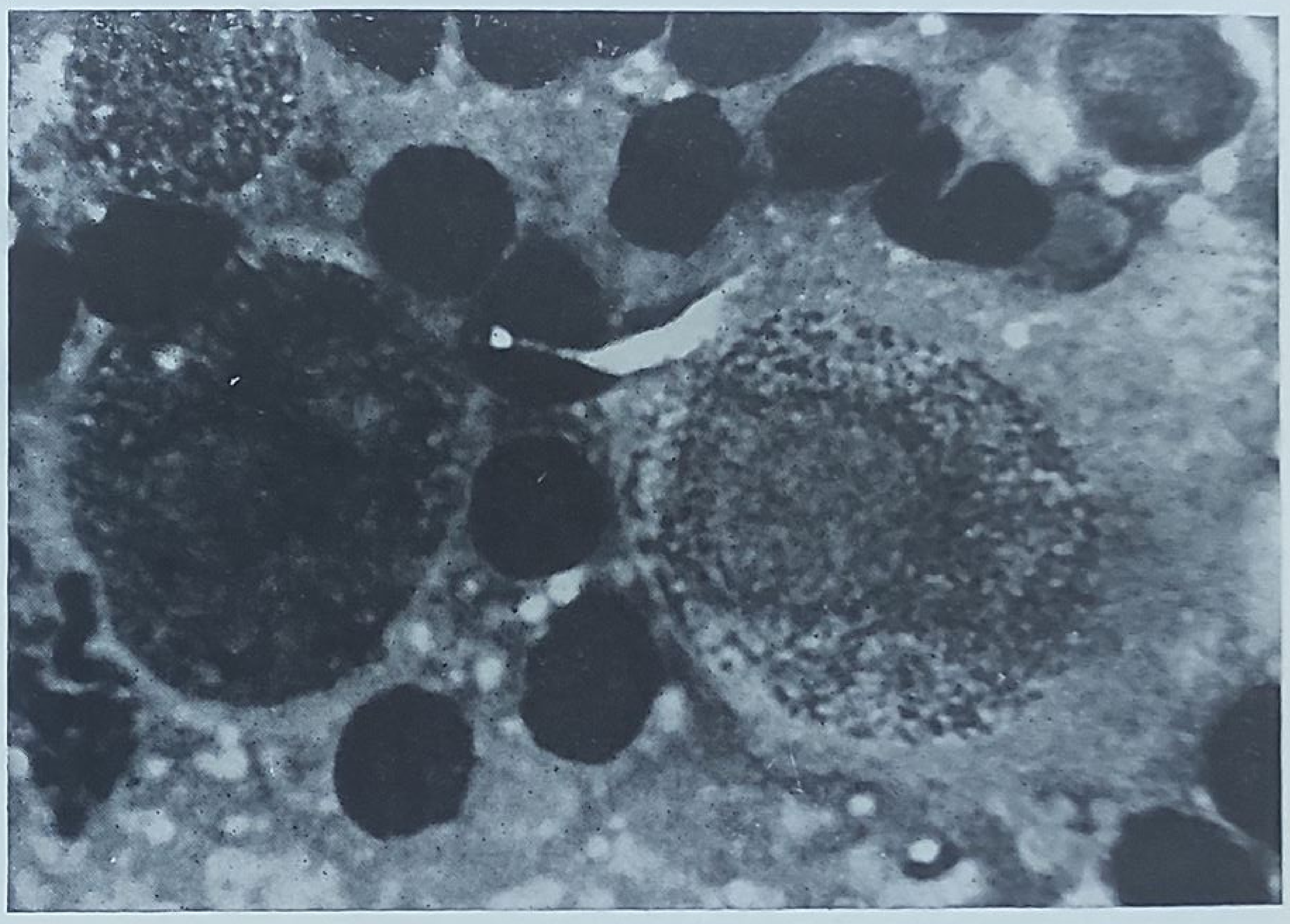
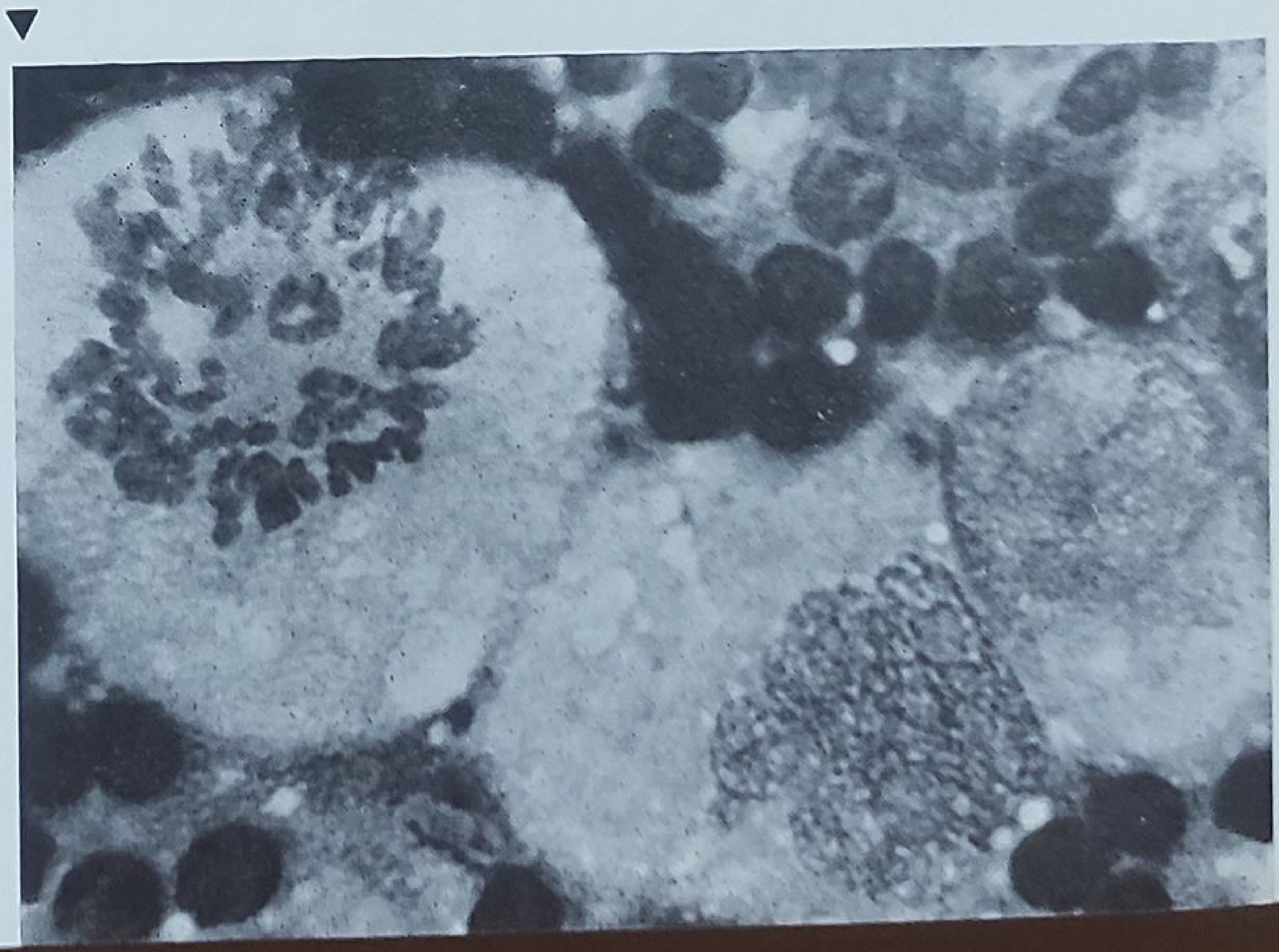


FIG. 282 Idem. Același caz.
▼



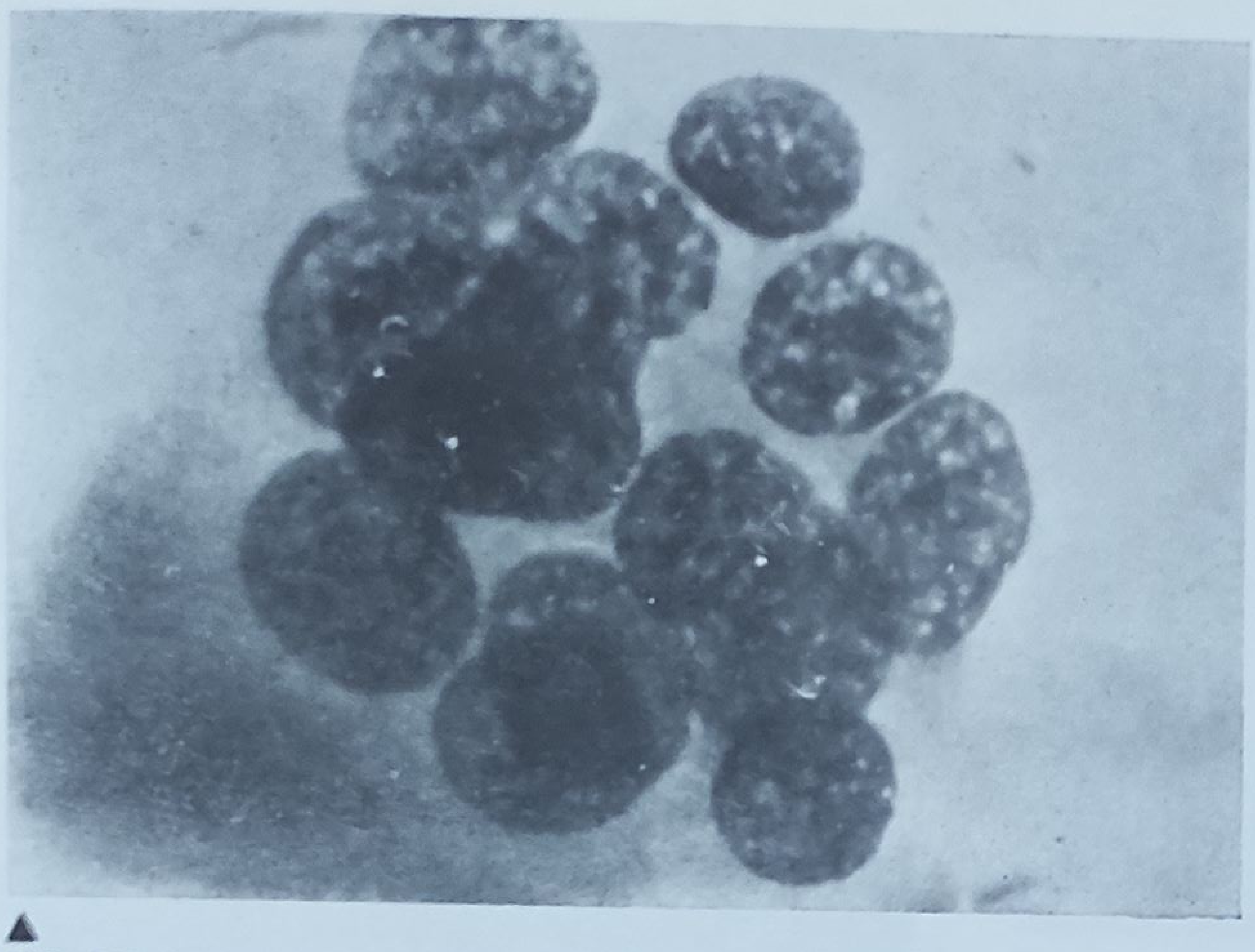


FIG. 283 Cancer bronchopulmonar cu celule mici așezate în cuiburi.

FIG. 284 Idem. Alt caz, histologic cu celule mici; celule asemănătoare ca formă și structură cu celule blastice.

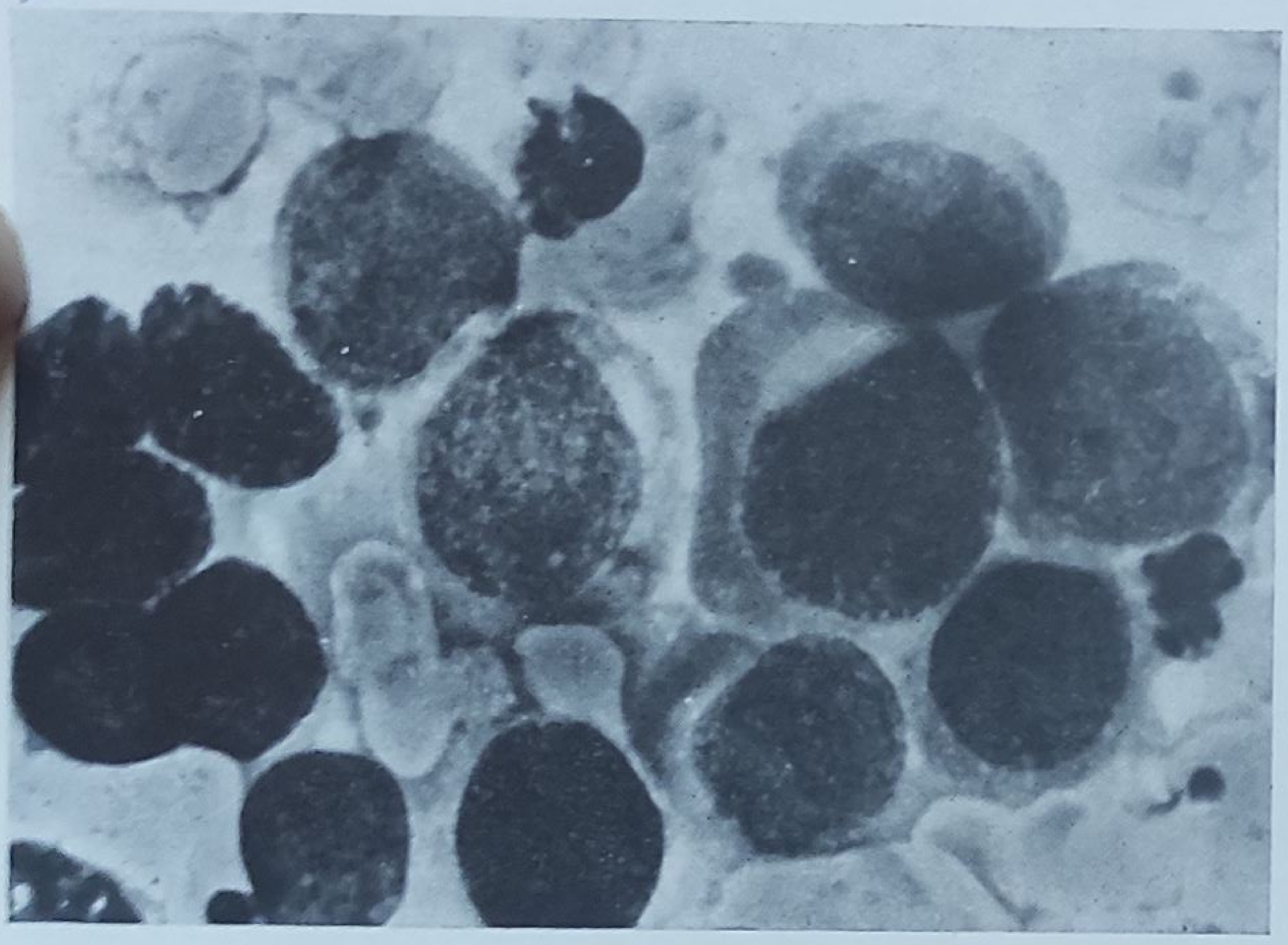
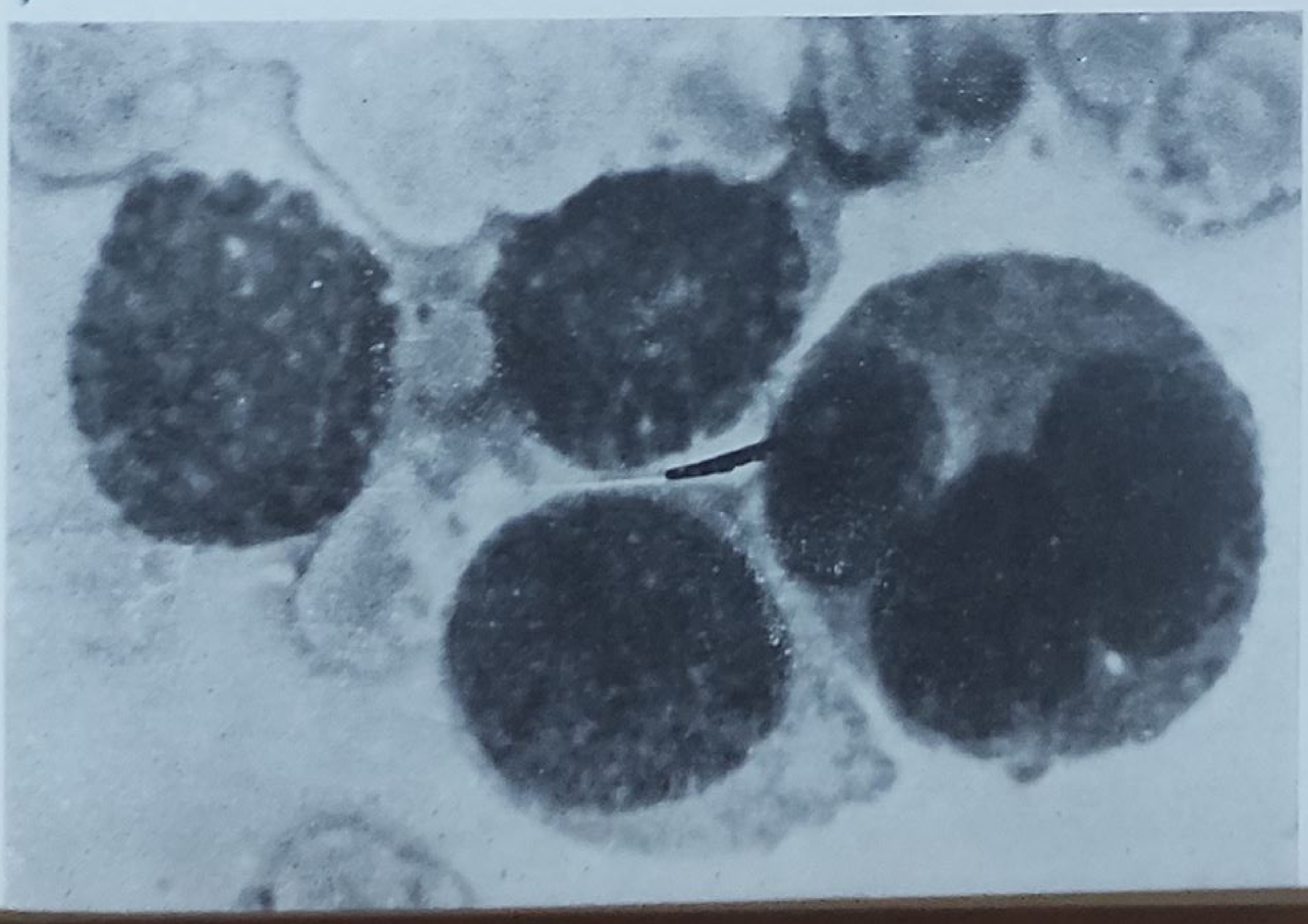


FIG. 285 Idem, același caz. Același tip de celule slab diferențiate și celule cu trei nuclei.



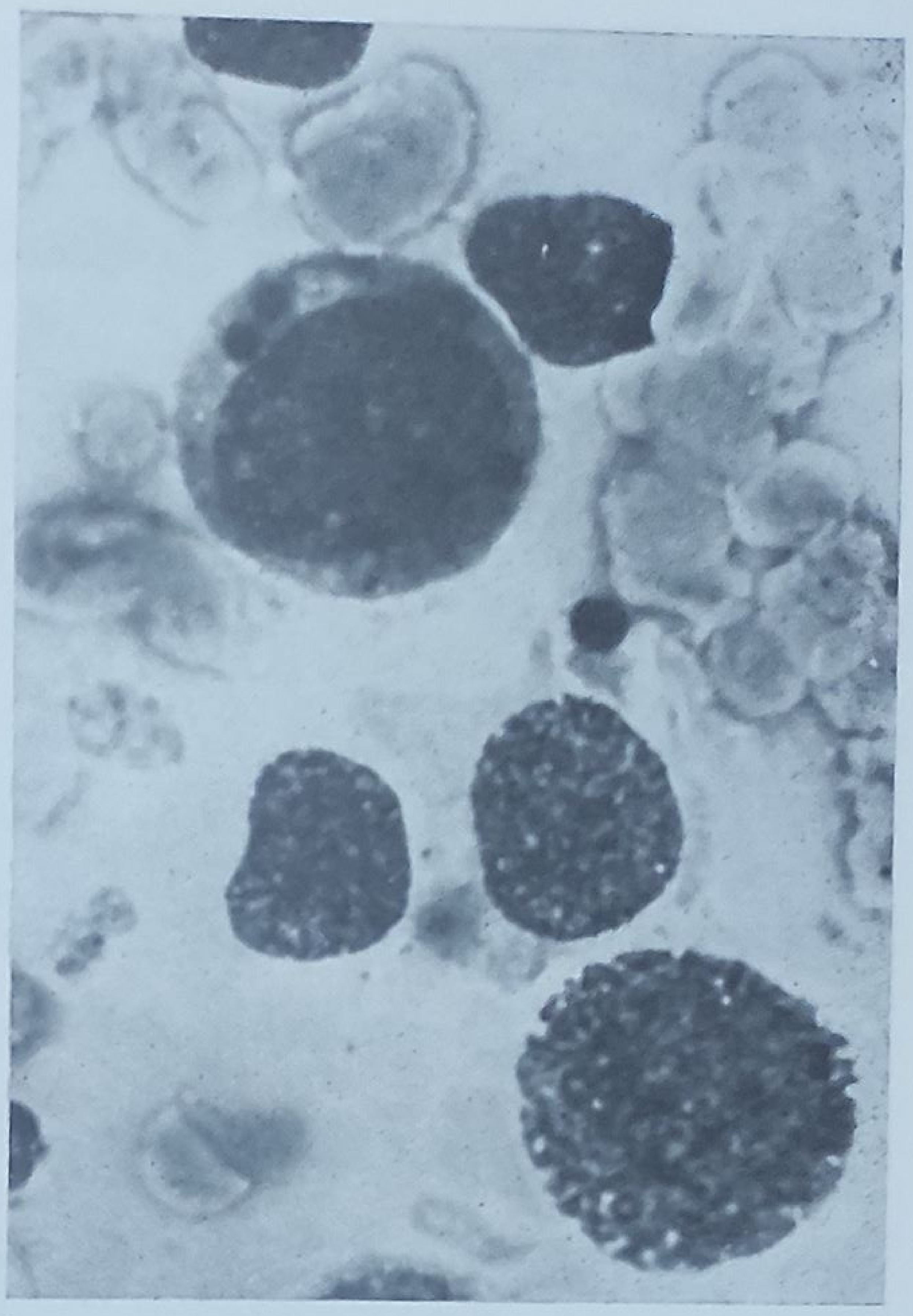
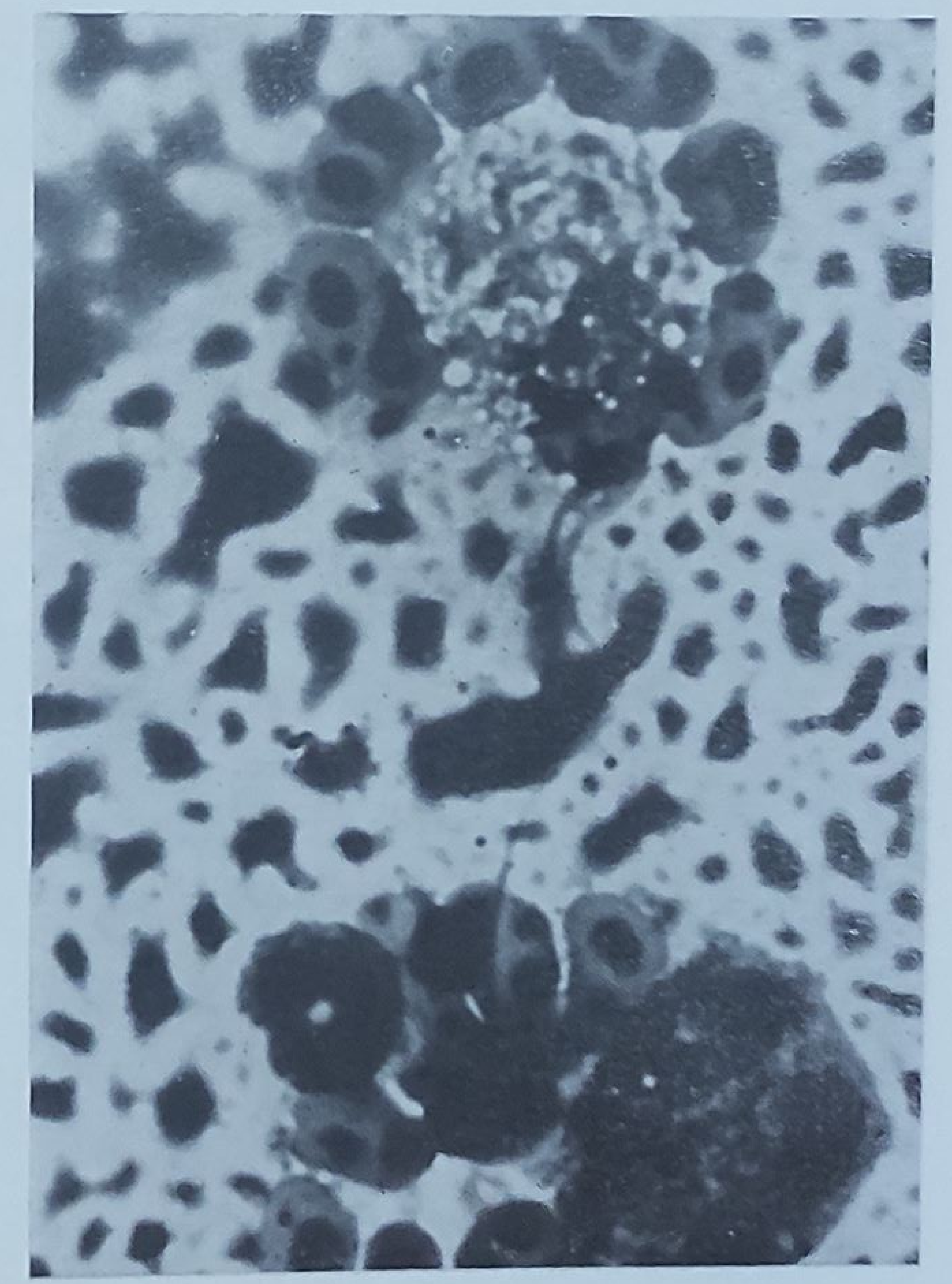
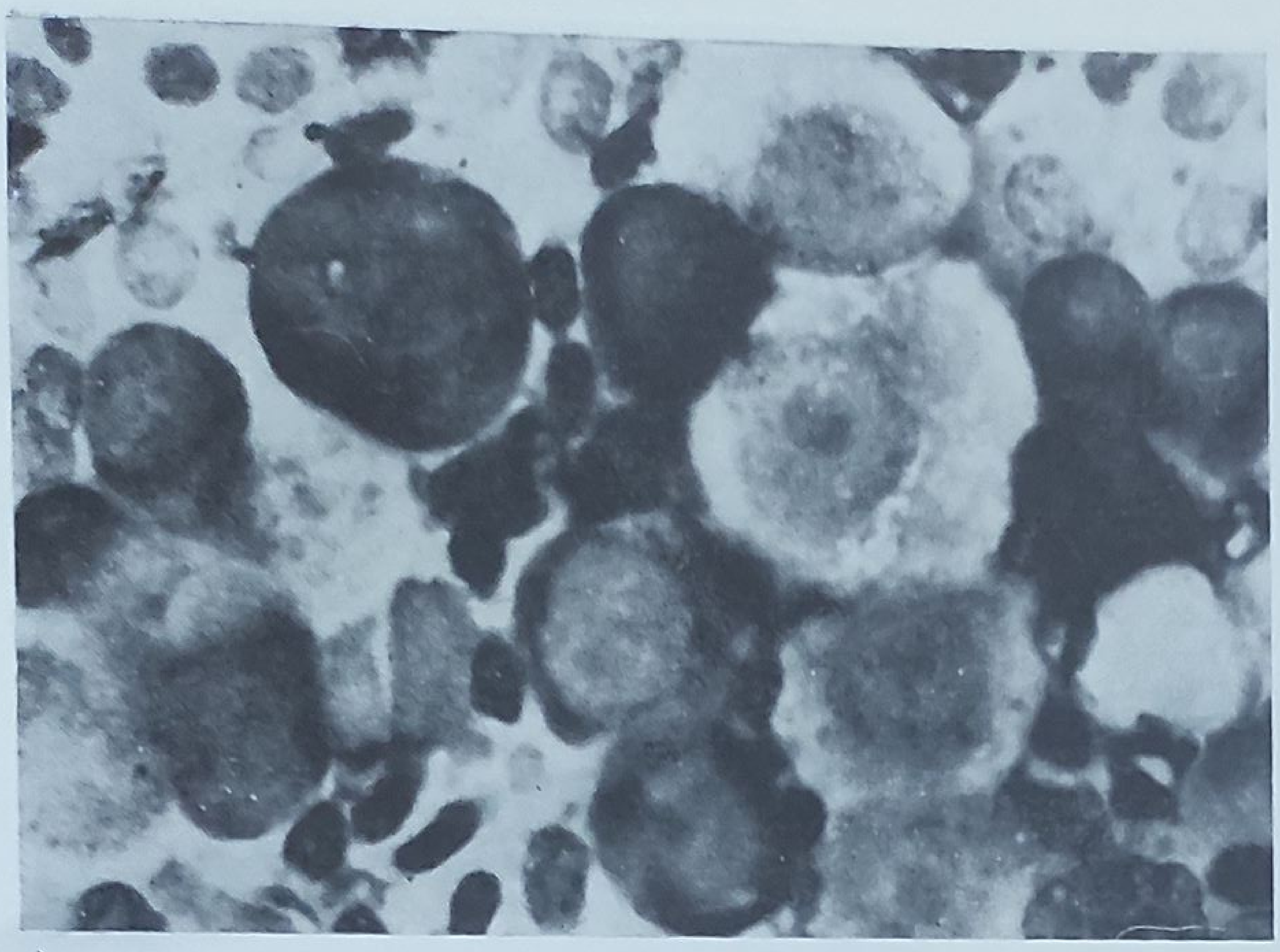


FIG. 286 Idem. Același caz. Celulă cu muguri nucleari.

FIG. 287 Idem. Alt caz. Substanță tigrată.





▲

FIG. 288 Cancer mamar. Celule tumorale de mărime și nuanță diferită, destul de omogene ca structură.

FIG. 289 Idem. Alt caz. Celule canceroase de formă și mărimi diferite.

▼

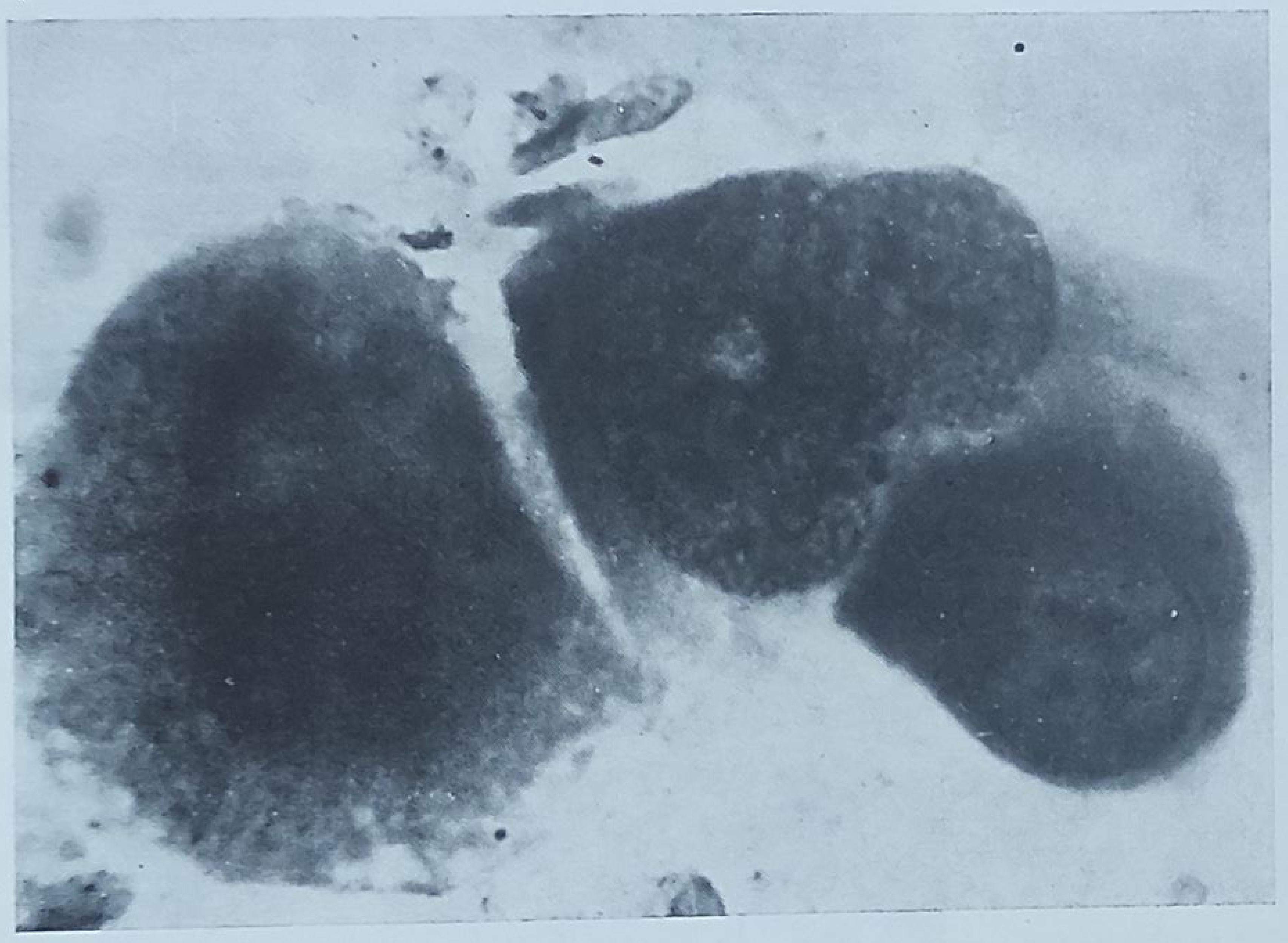
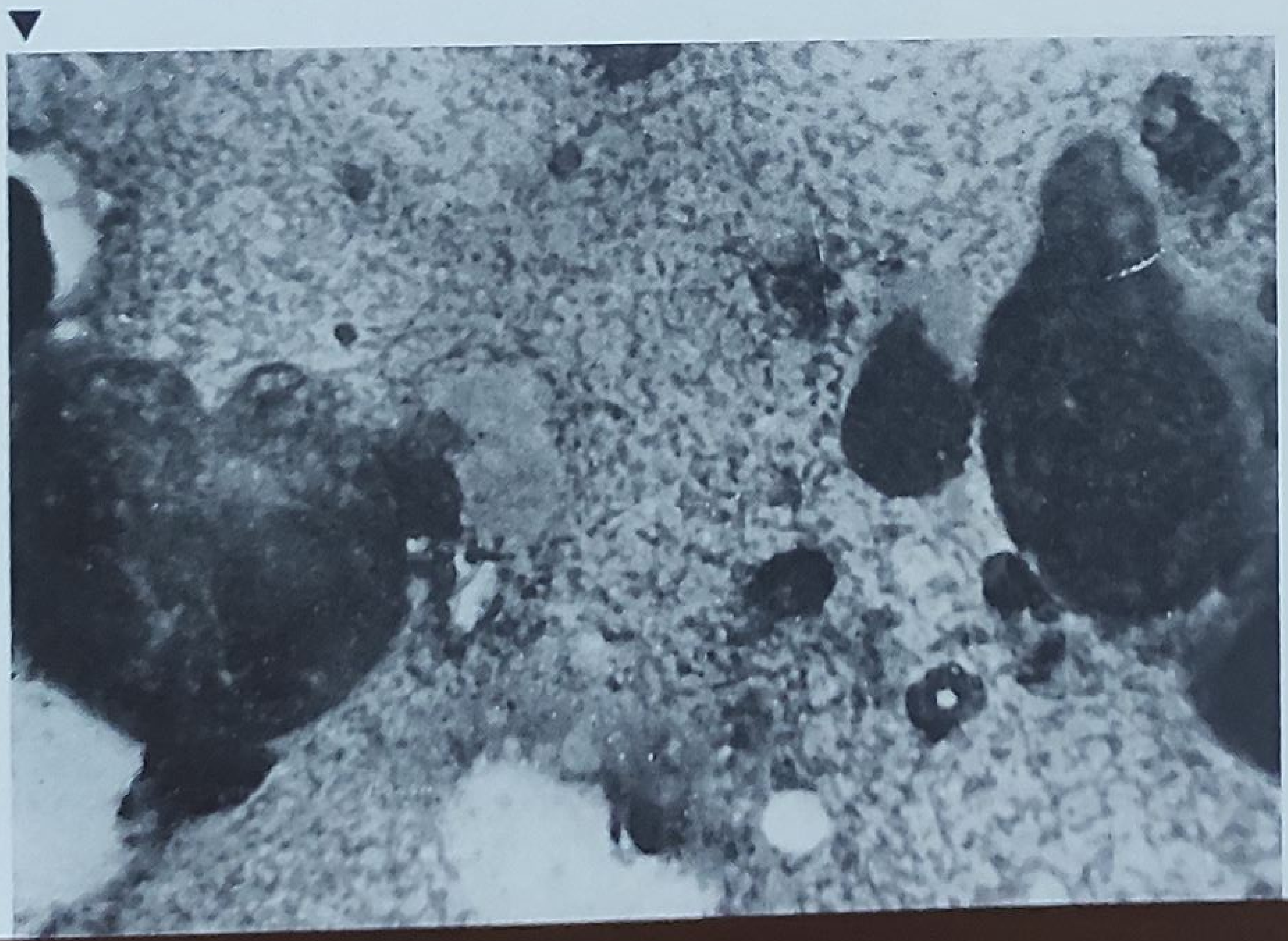


FIG. 290 Idem. Același caz. Celule de mărime și formă diferită, fond tigrat.

▼



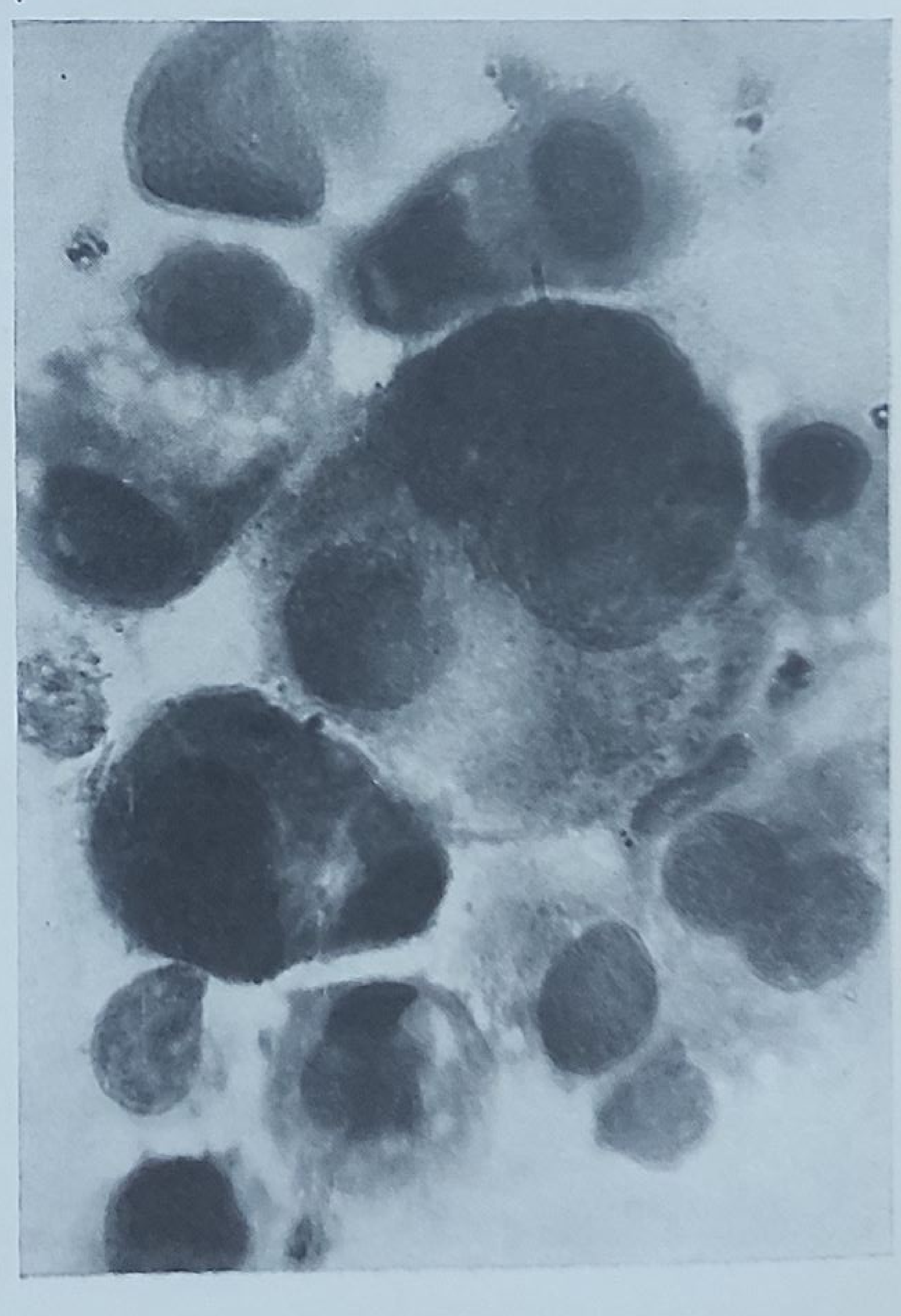


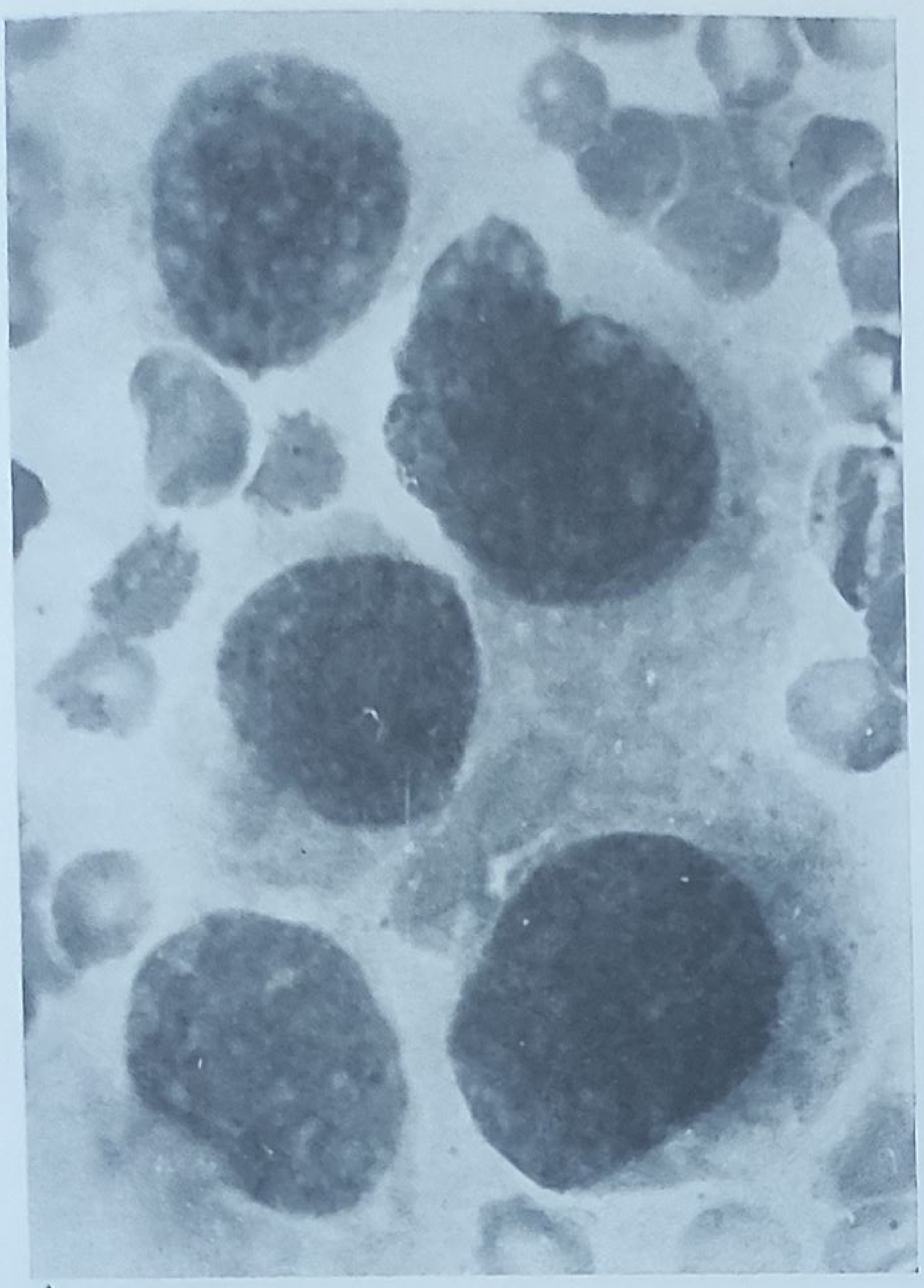
▲

FIG. 291 Cancer gastric. Varietate mare de formă, mărime și mai puțin de structură a celulelor canceroase.

FIG. 292 Cancer gastric. De remarcat structura omogenă, indiferent de forma și mărimea celulelor.

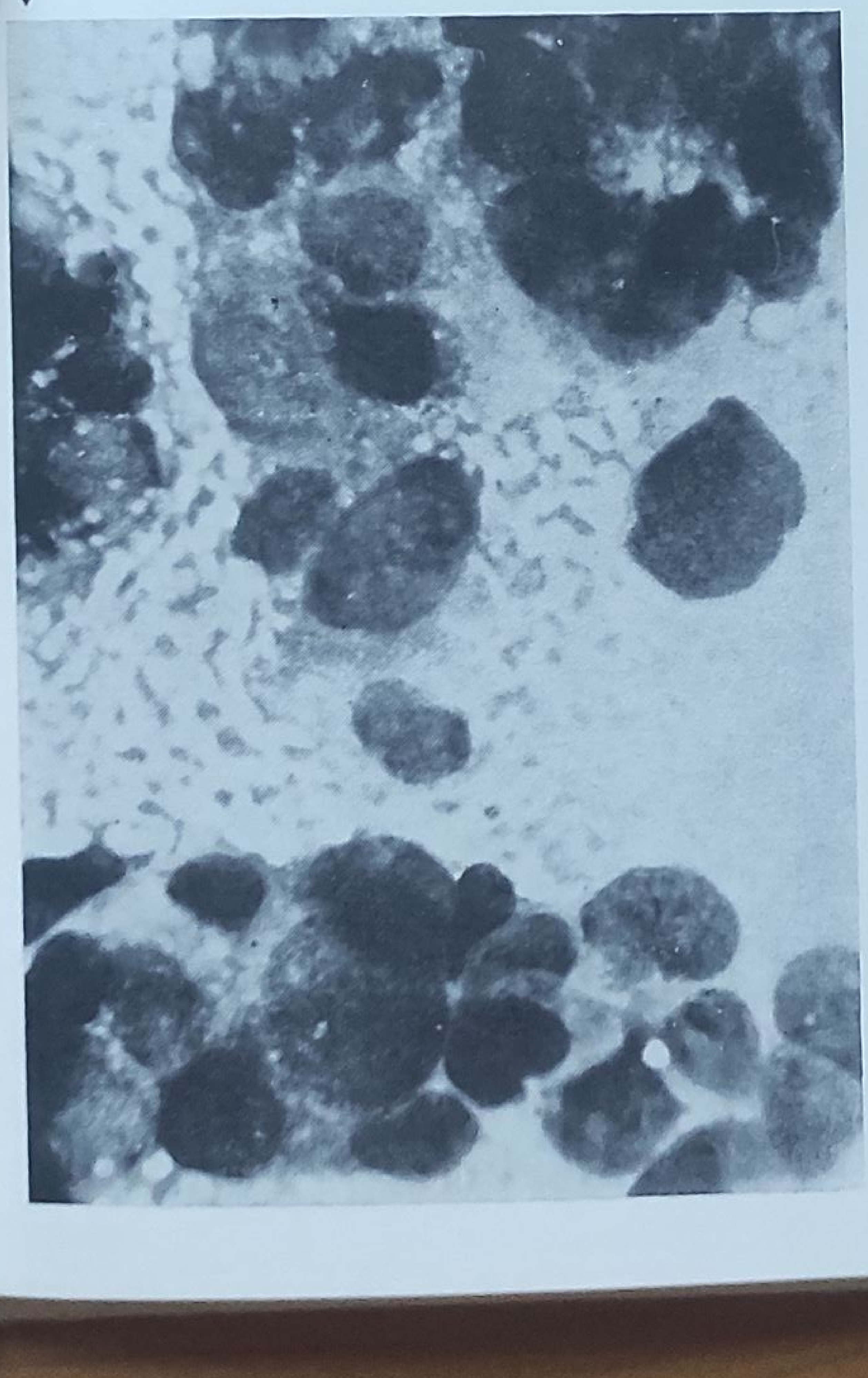
▼

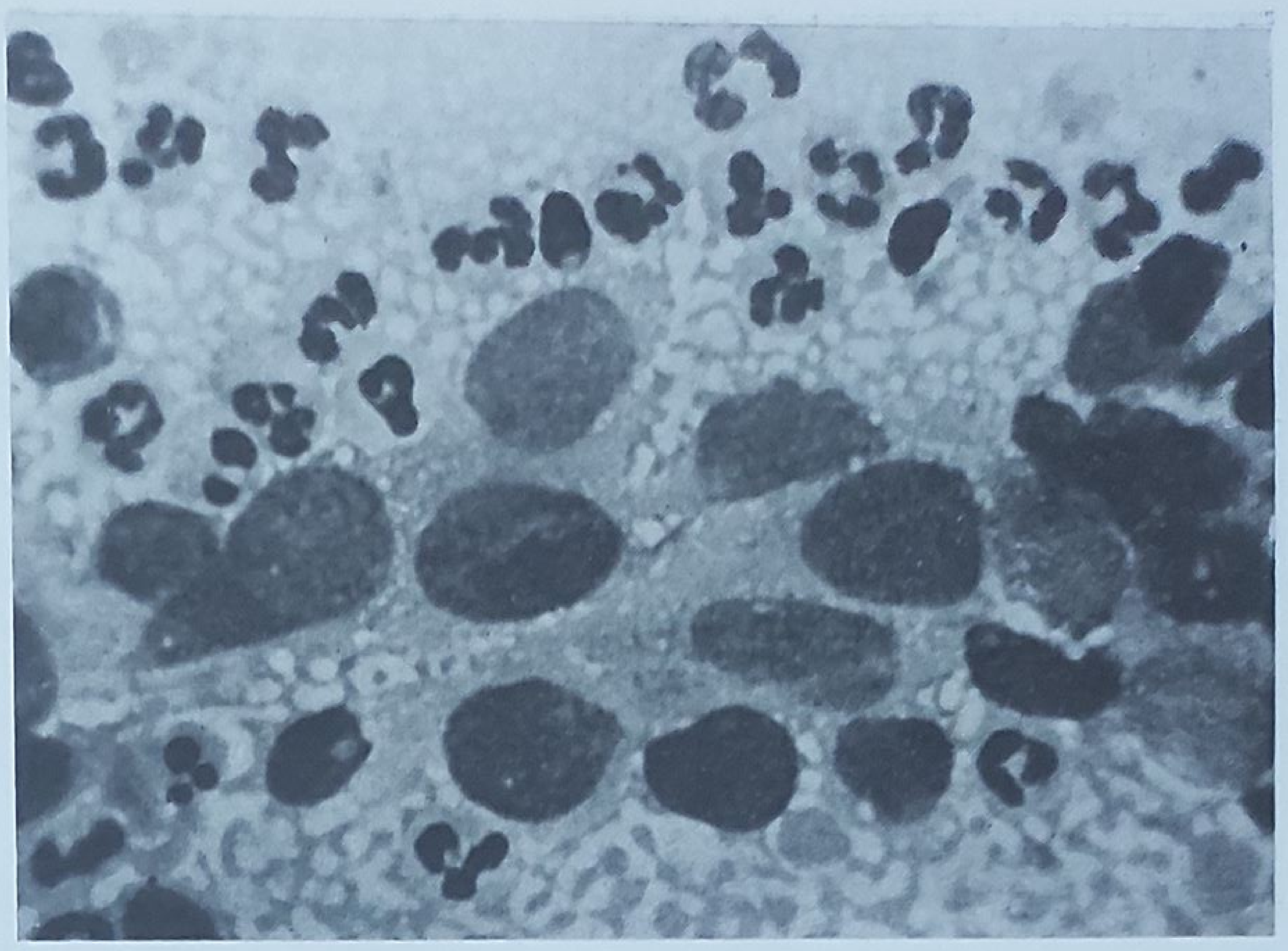




▲
FIG. 293 Cancer gastric. Celule tumorale de mărimi diferite, cu structura mai grunjoasă a nucleului, cu mai mulți nucleoli. Citoplasma palidă, spongioasă.

FIG. 294 Cancer hepatic. Placarde de celule tumorale. Fond de substanță tigrată.
▼





▲
FIG. 295 Cancer hepatic. Placard de celule tumorale ovalare.; polinucleare; substanță tigrată.

FIG. 296 Melanom malign. Celule tumorale variate ca formă, mărime, structură etc.
▼

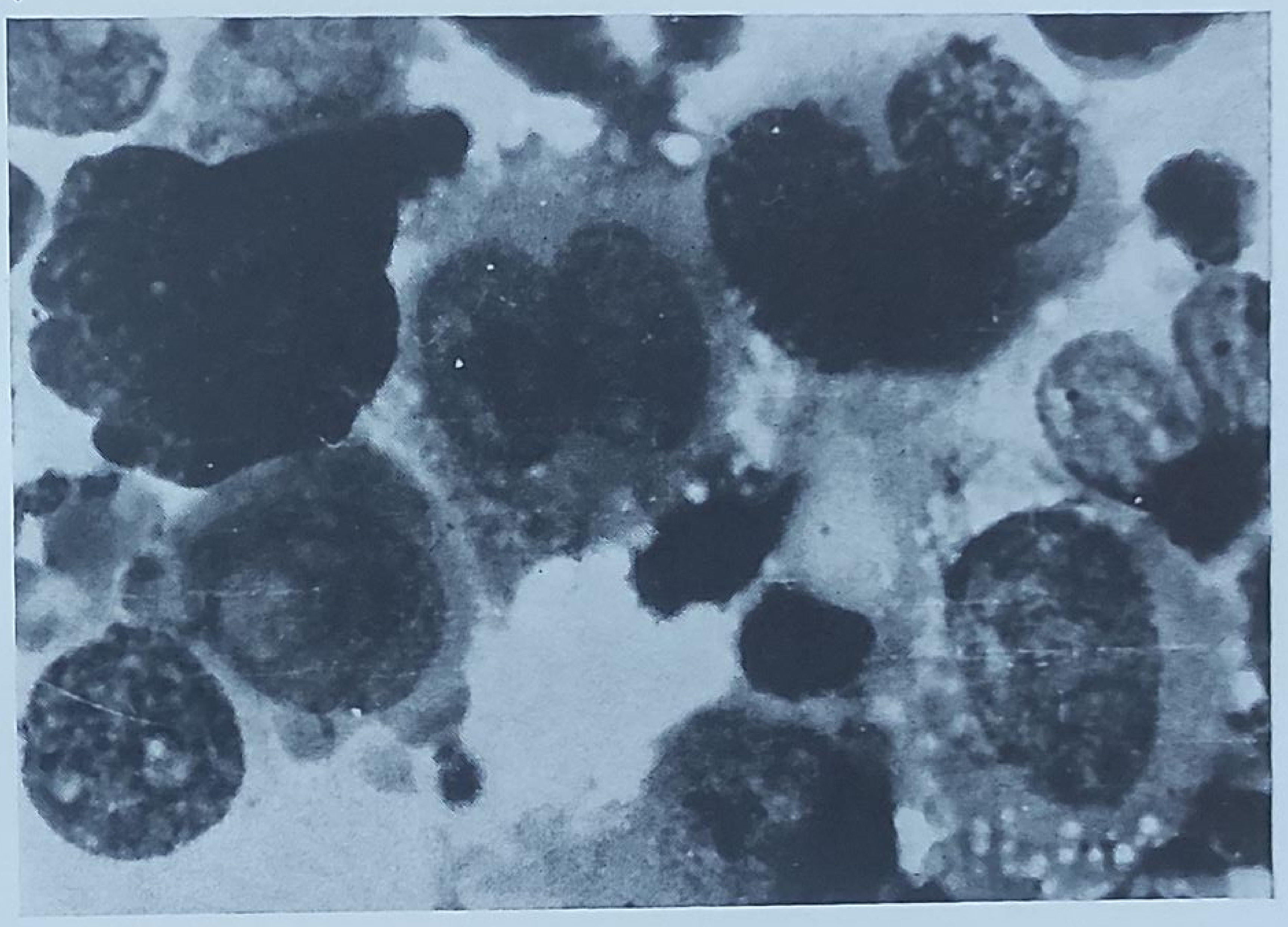
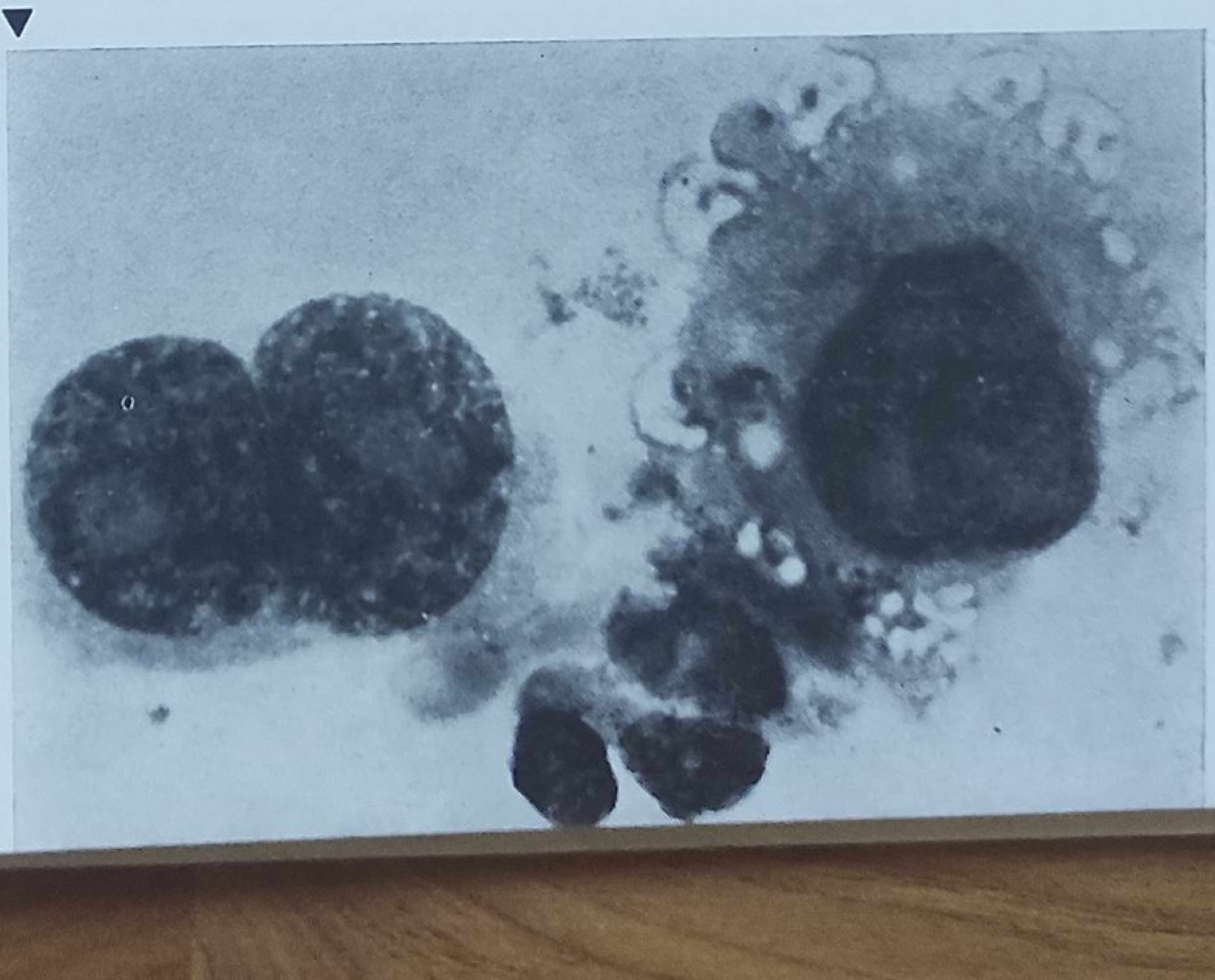
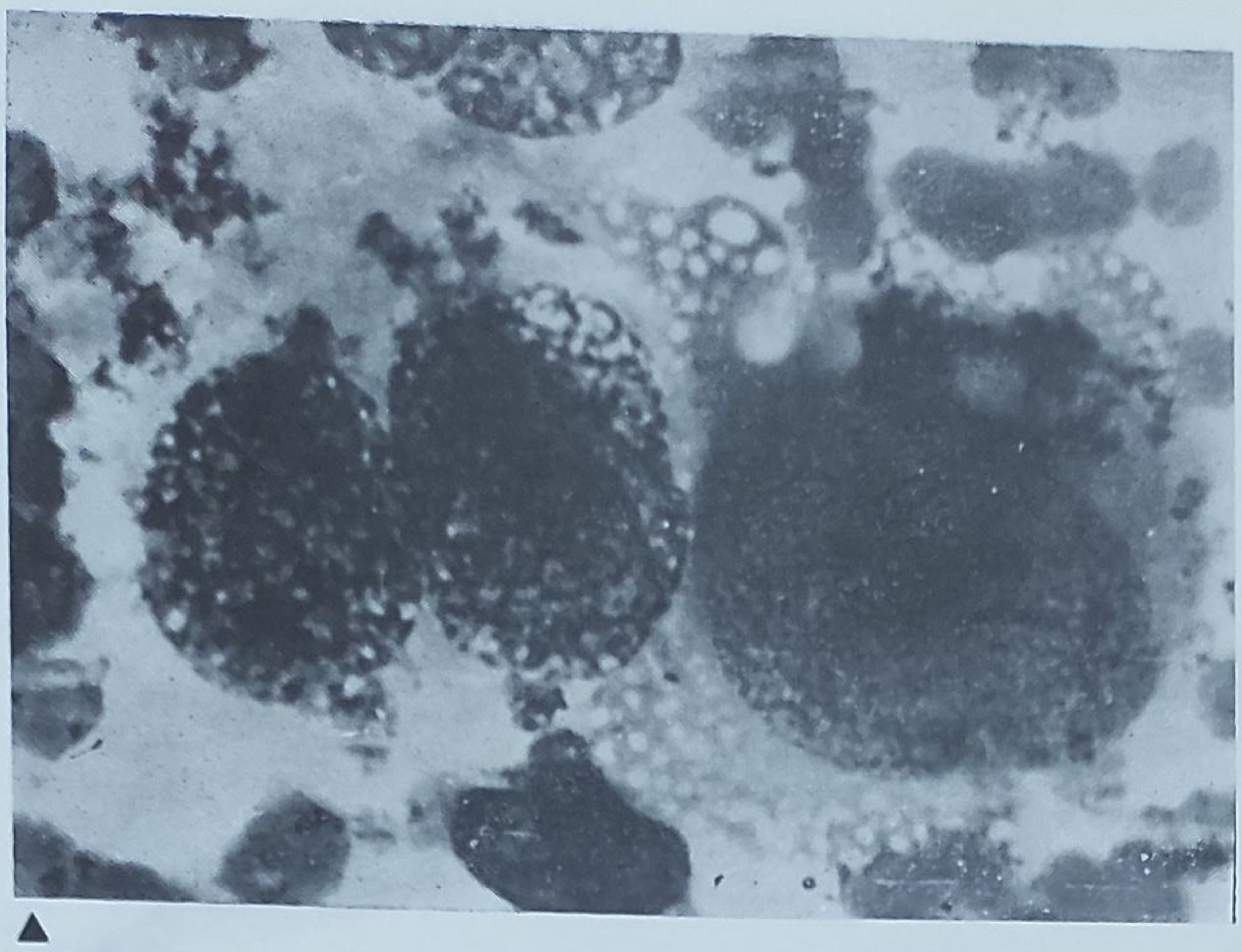


FIG. 297 Idem. Același caz. O celulă cu nuclei în oglindă, alta cu coroană de vacuole la periferia citoplasmei.
▼





▲

FIG. 298 Melanom malign. Celule tumorale cu aspect sarcomatos. Microvacuole în citoplasmă. Celulă cu nuclei în oglindă.

FIG. 299 Idem. Același caz. Celule tumorale mici, ovalare, nucleoli albaștri rotunzi.

▼

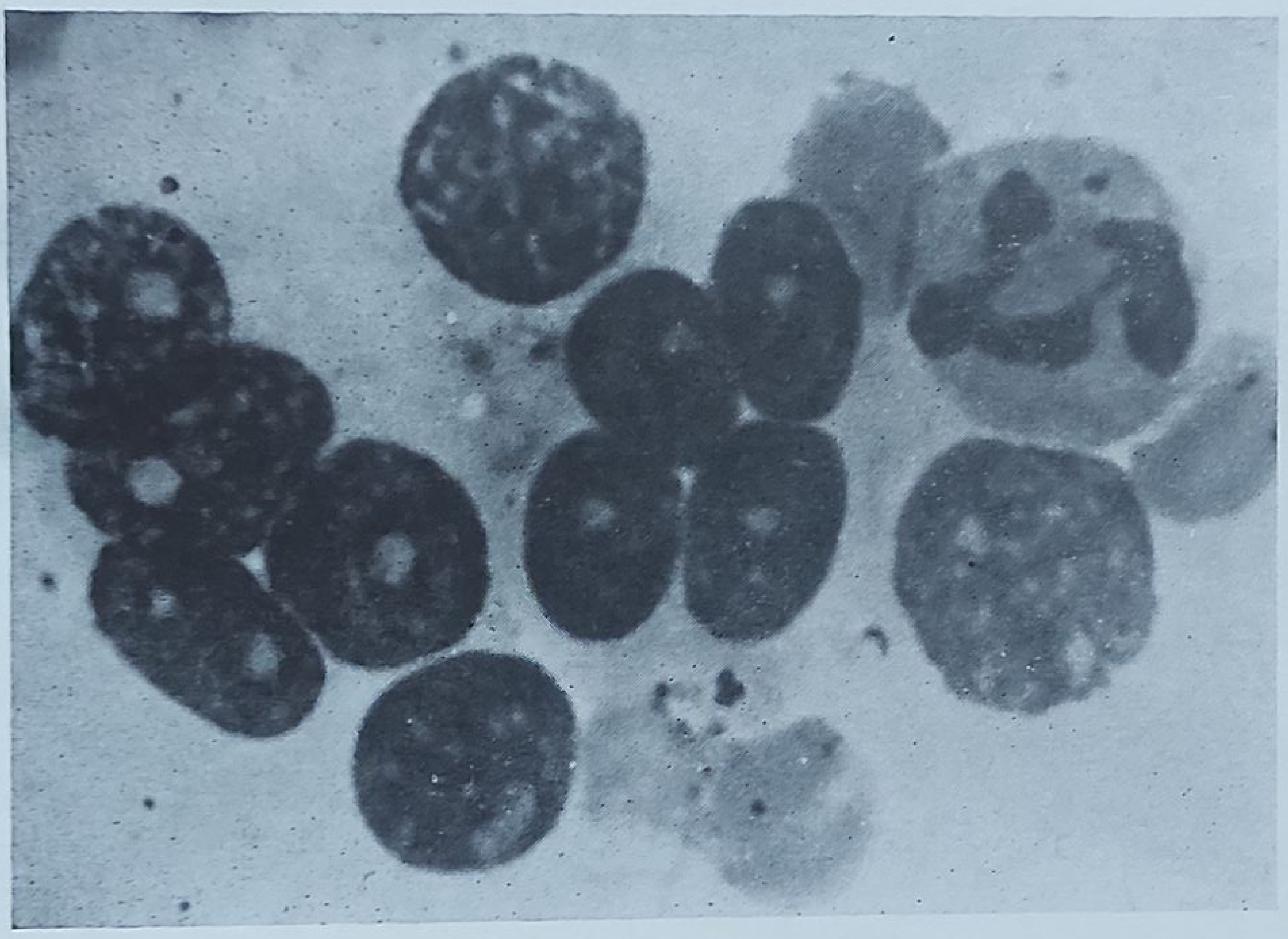
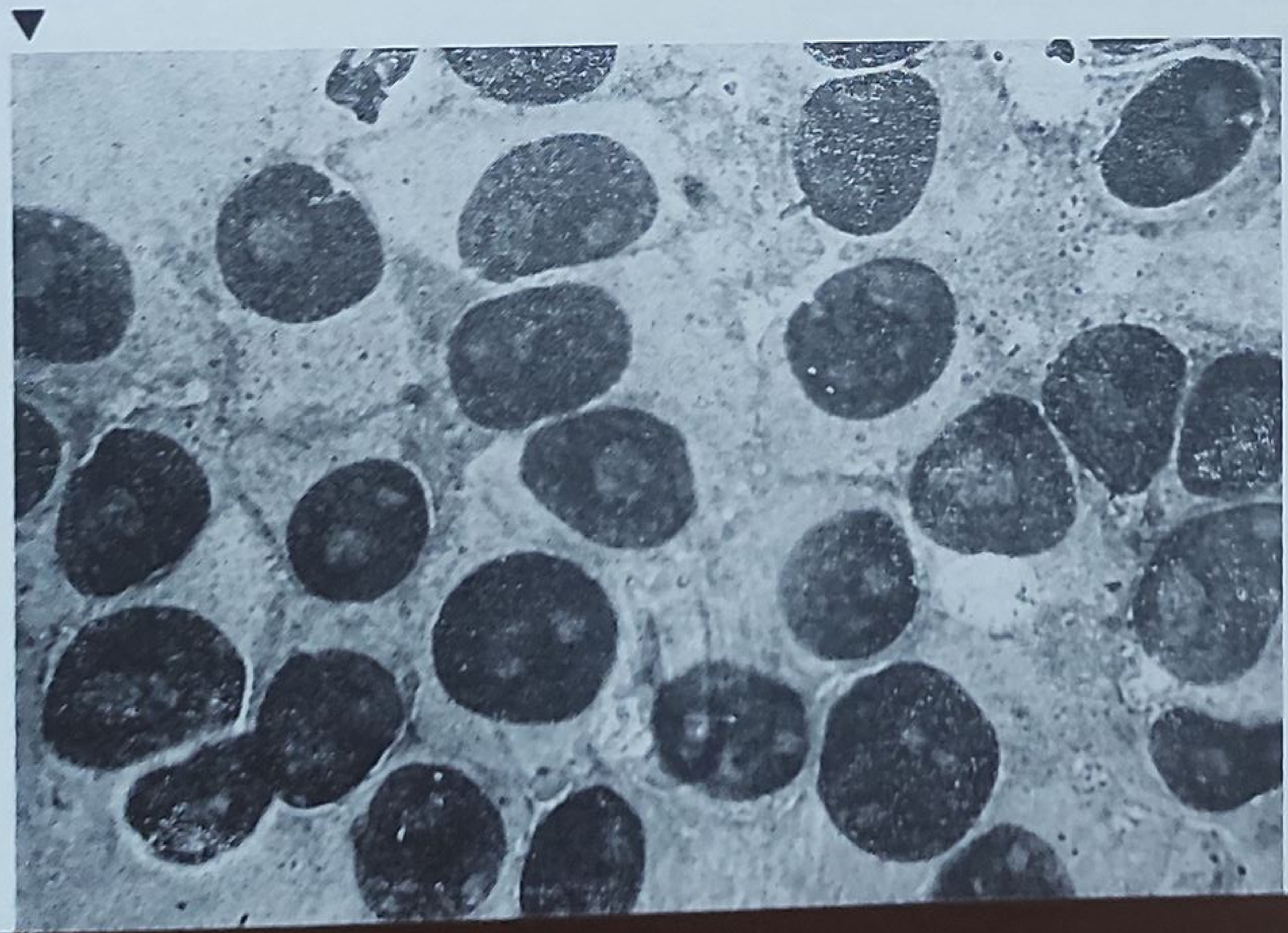
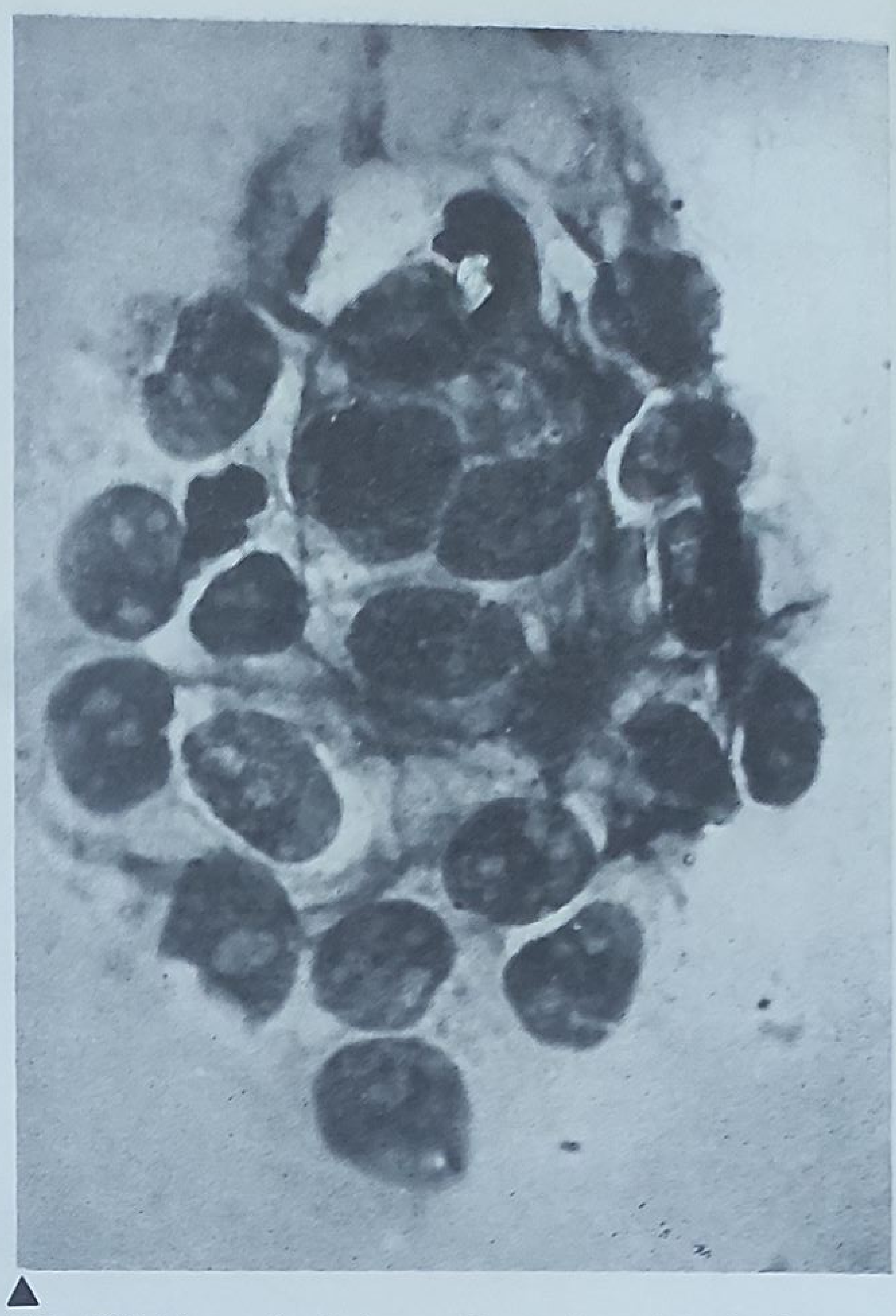


FIG. 300 Idem. Alt caz. Placarde de celule cu caracter epitelial.

▼



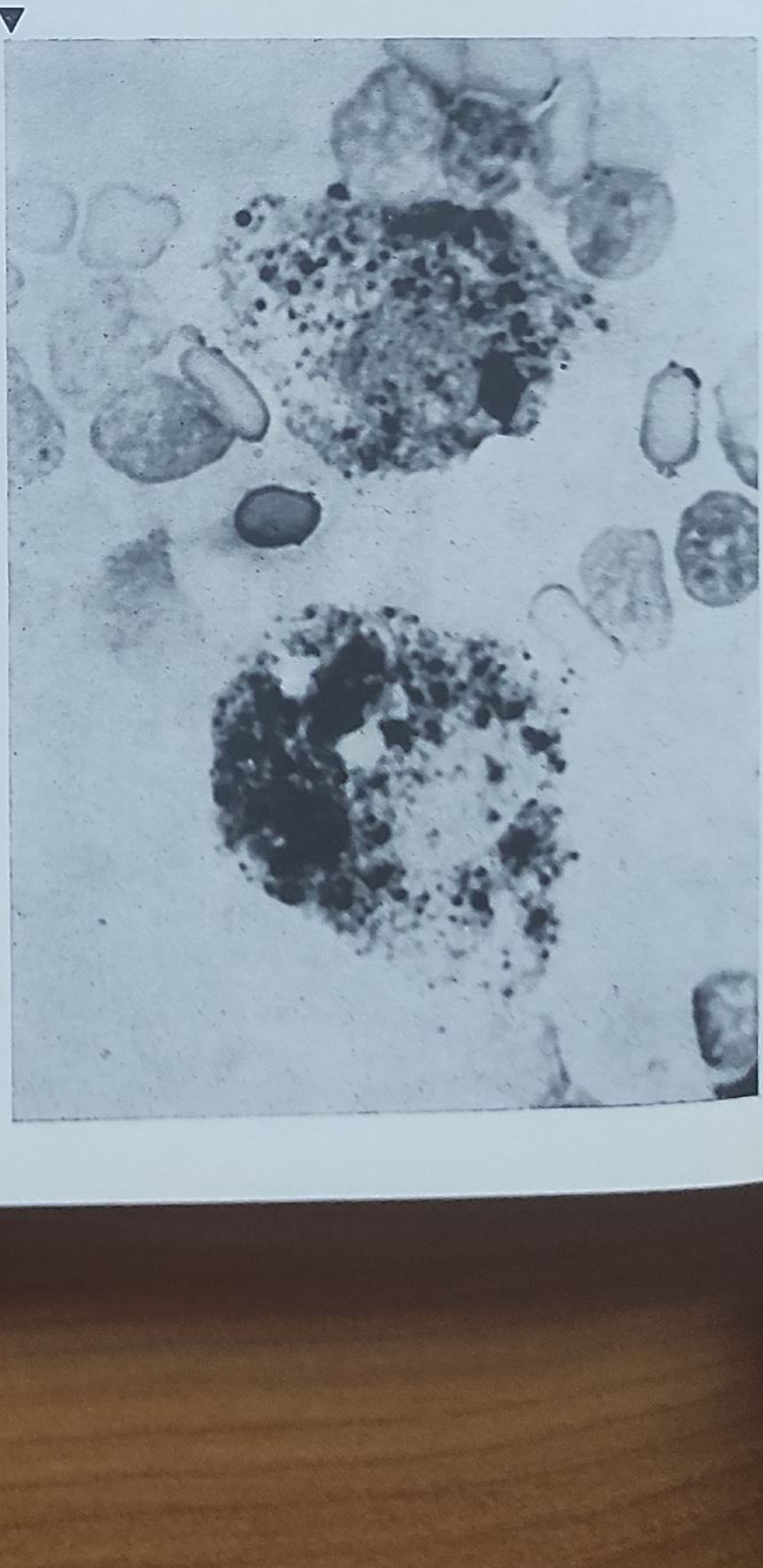


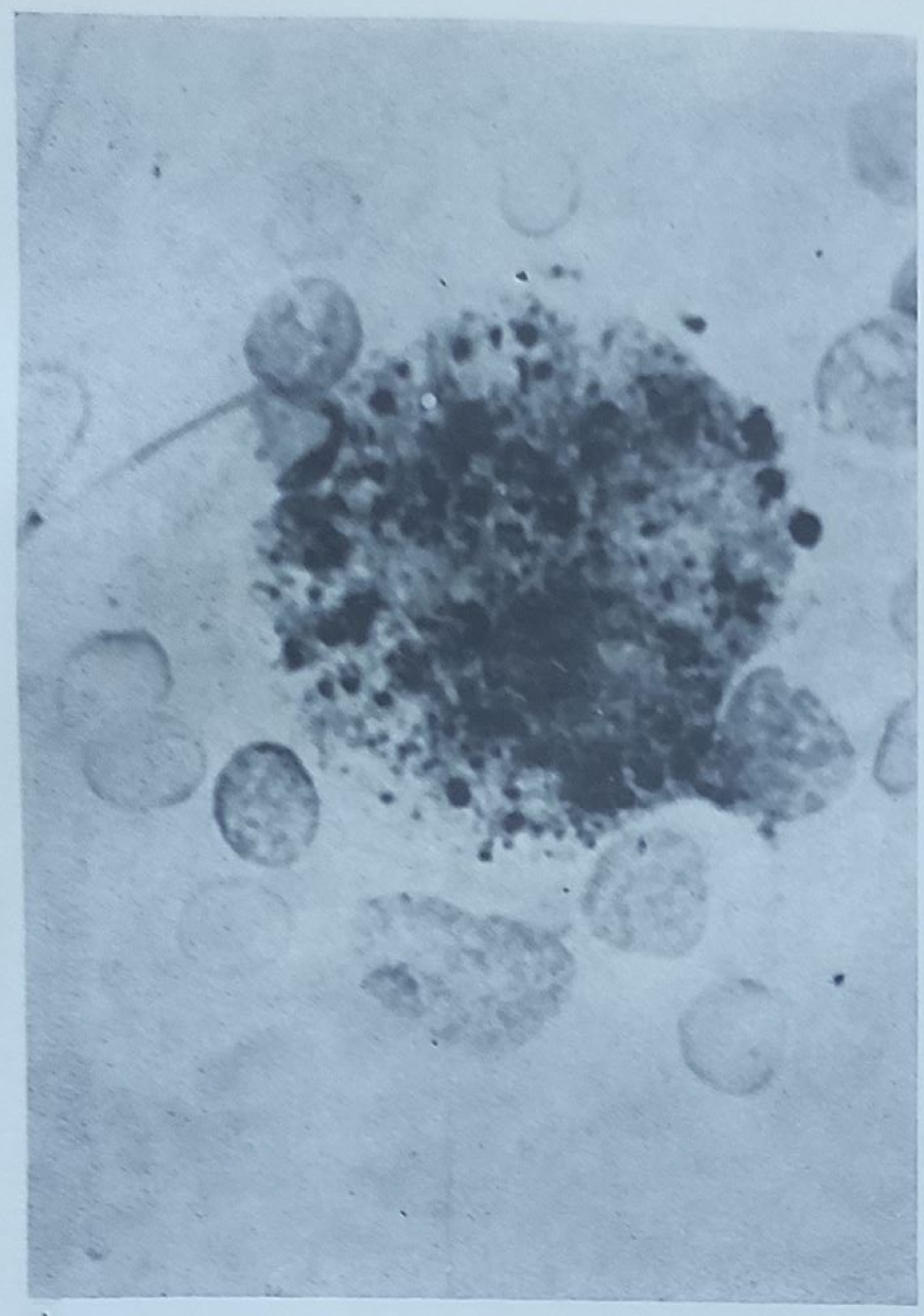
▲

FIG. 301 Idem. Același caz. Grup de celule în formație strînsă, cu caracter de acin.

FIG. 302 Idem. Alt caz. Celule încărcate cu pigmenți melanici.

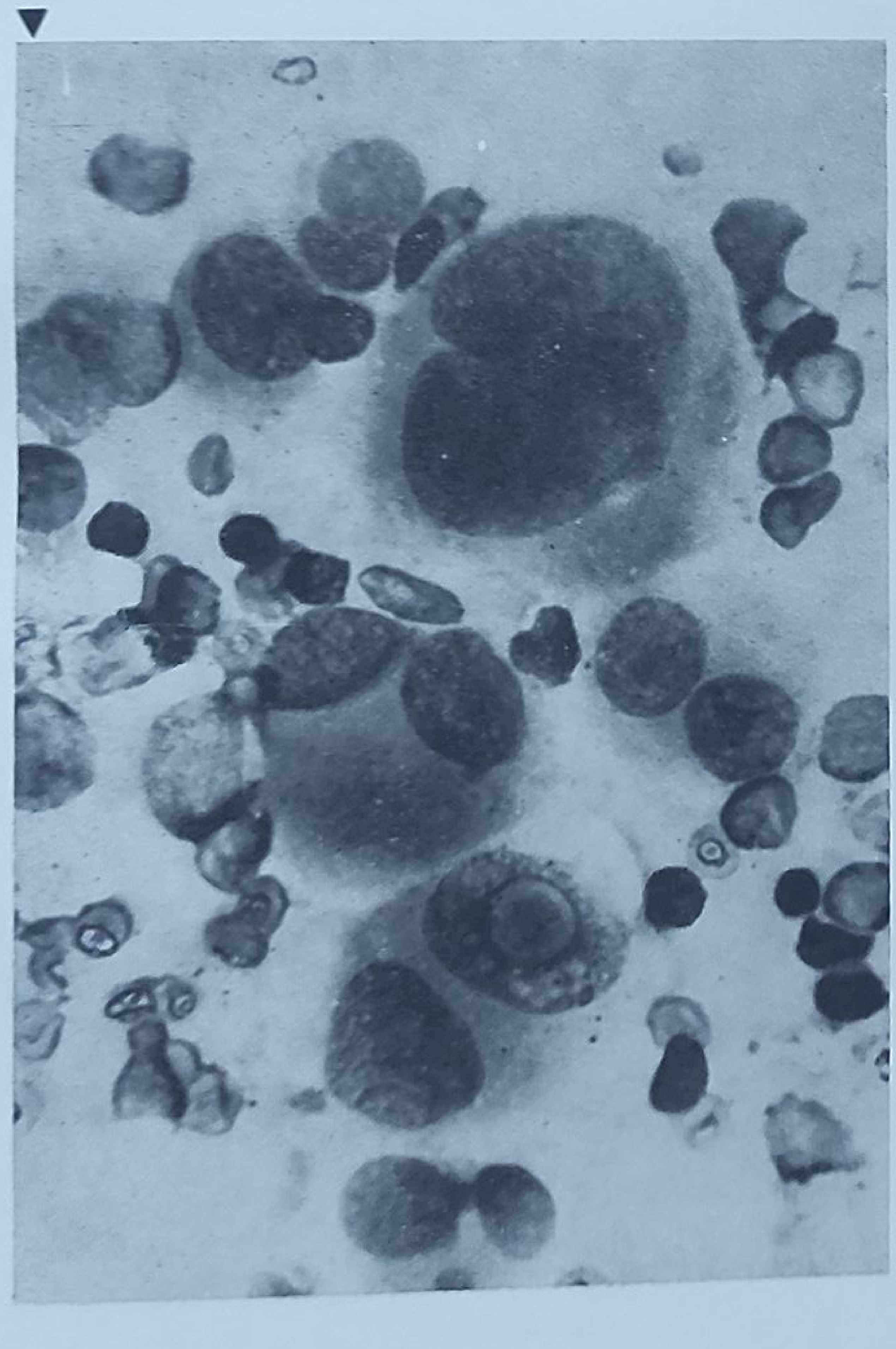
▼

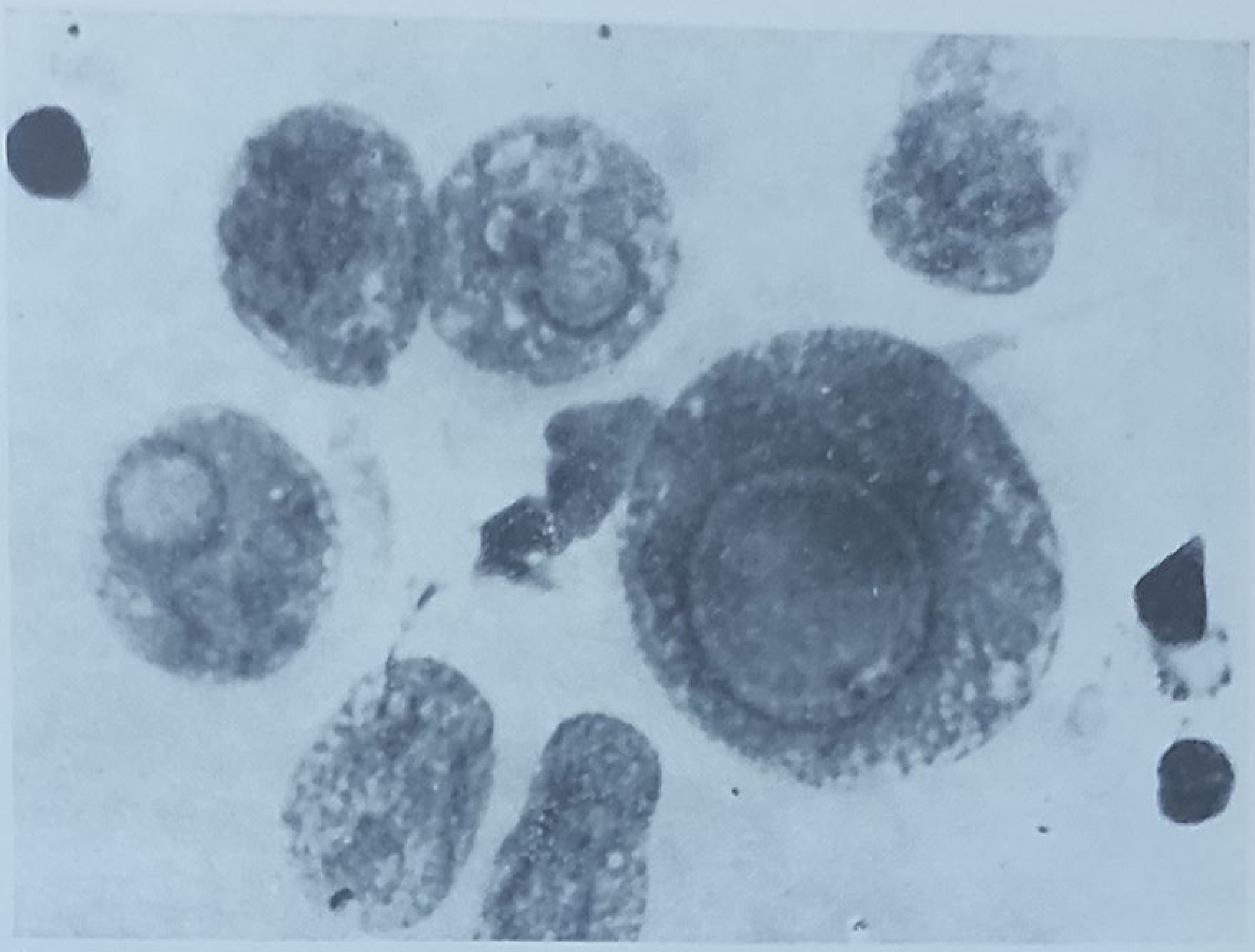




▲
FIG. 303 Melanom malign; celulă cu pigmenți_melanici.

FIG. 304 Idem. Alt caz. Varietate mare de formă și mărime a celulelor tumorale.
▼





▲
FIG. 305 Idem. Același caz. Celule tumorale cu incluziuni nucleare, cea din celula mare avînd dublu contur.

FIG. 306 Adenocarcinom rinofaringian. Celule tumorale de mărimi diferite, multinucleolate.
▼

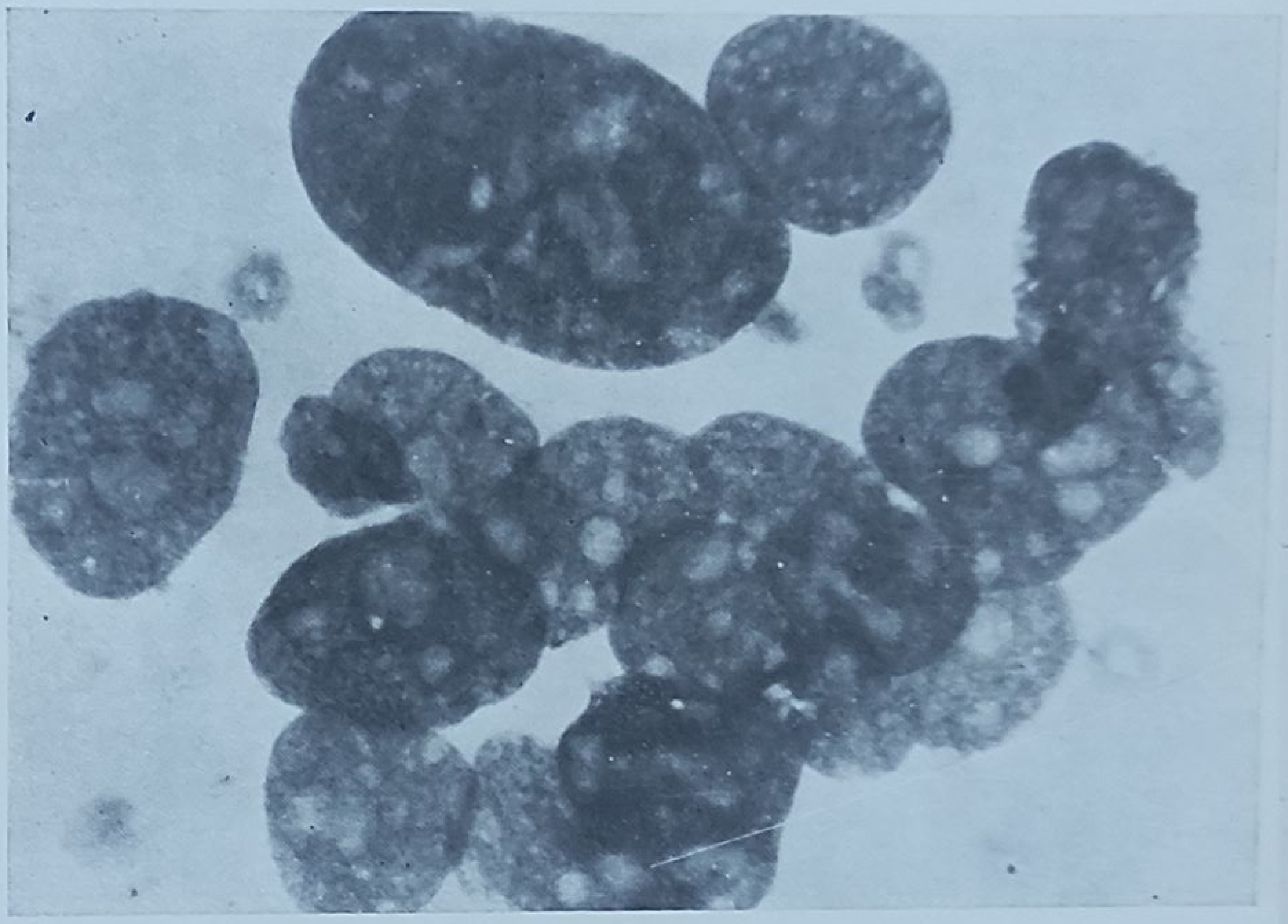
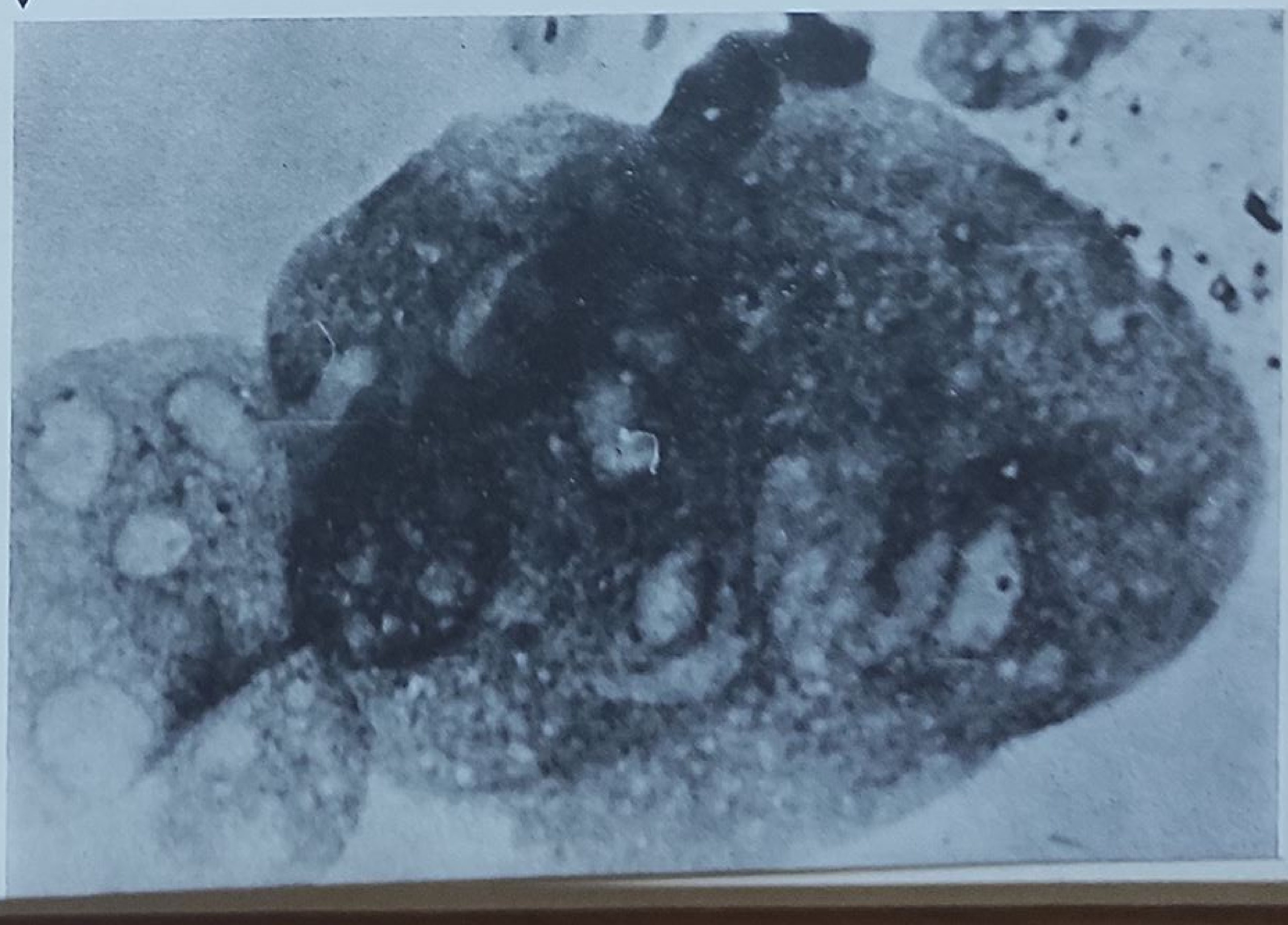
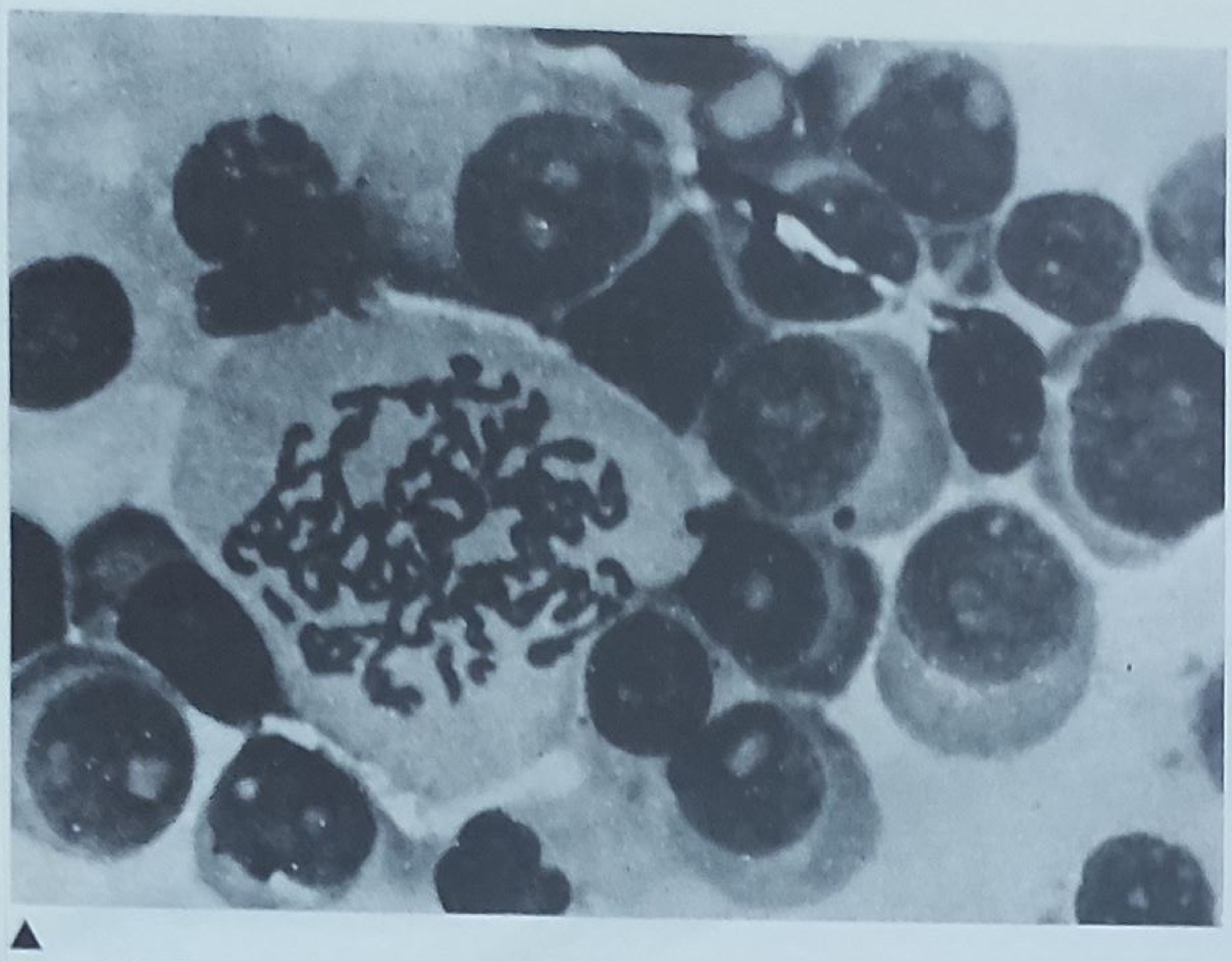


FIG. 307 Idem. Același caz. Celulă tumorală monstruoasă.
▼





▲
FIG. 308 Cancer de rinofaringe. Alt tip de celule tumorale. Mitoză în metafază.

FIG. 309 Cancer de limbă. Celule tumorale pe un fond de necroză.
▼

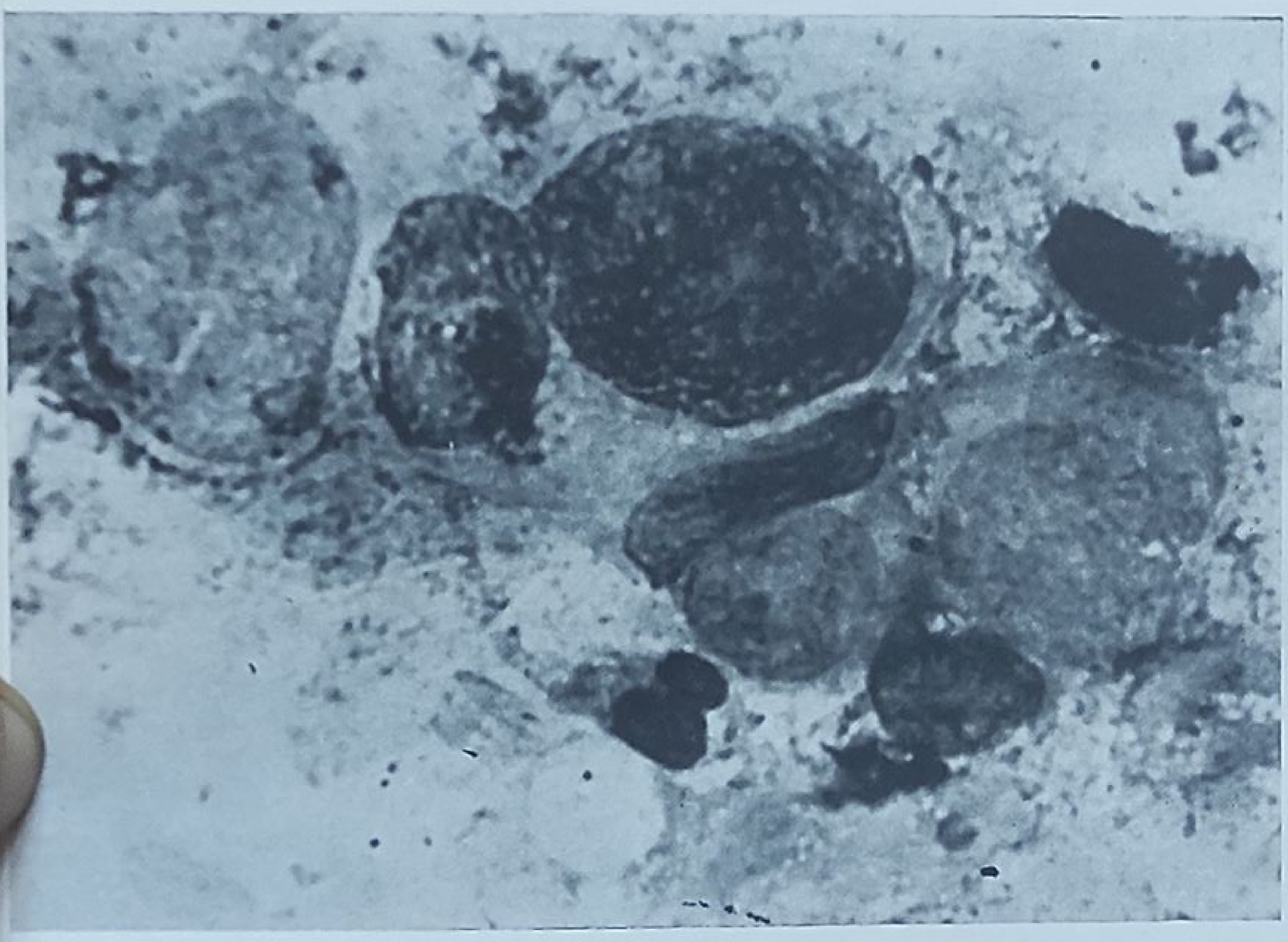
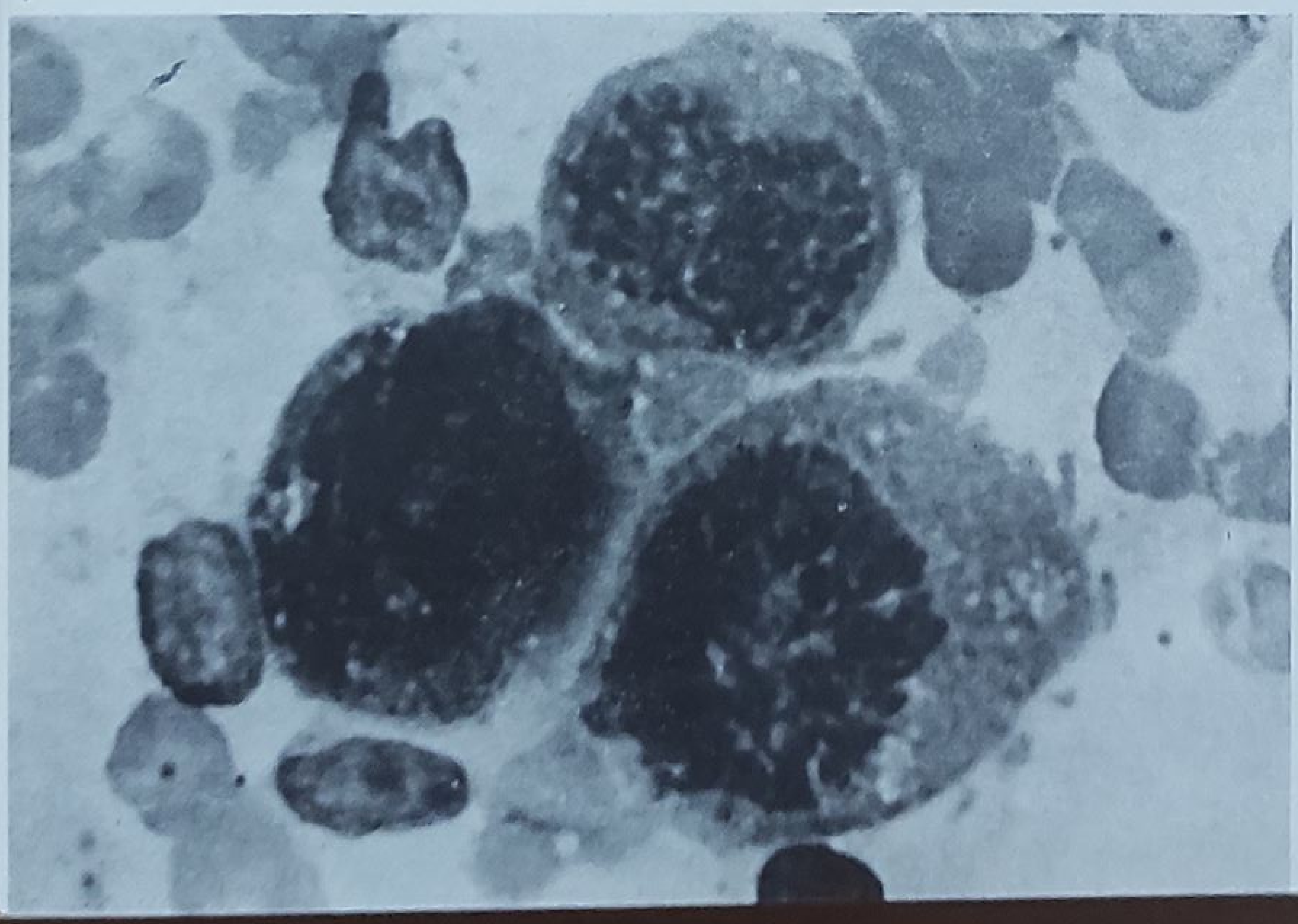
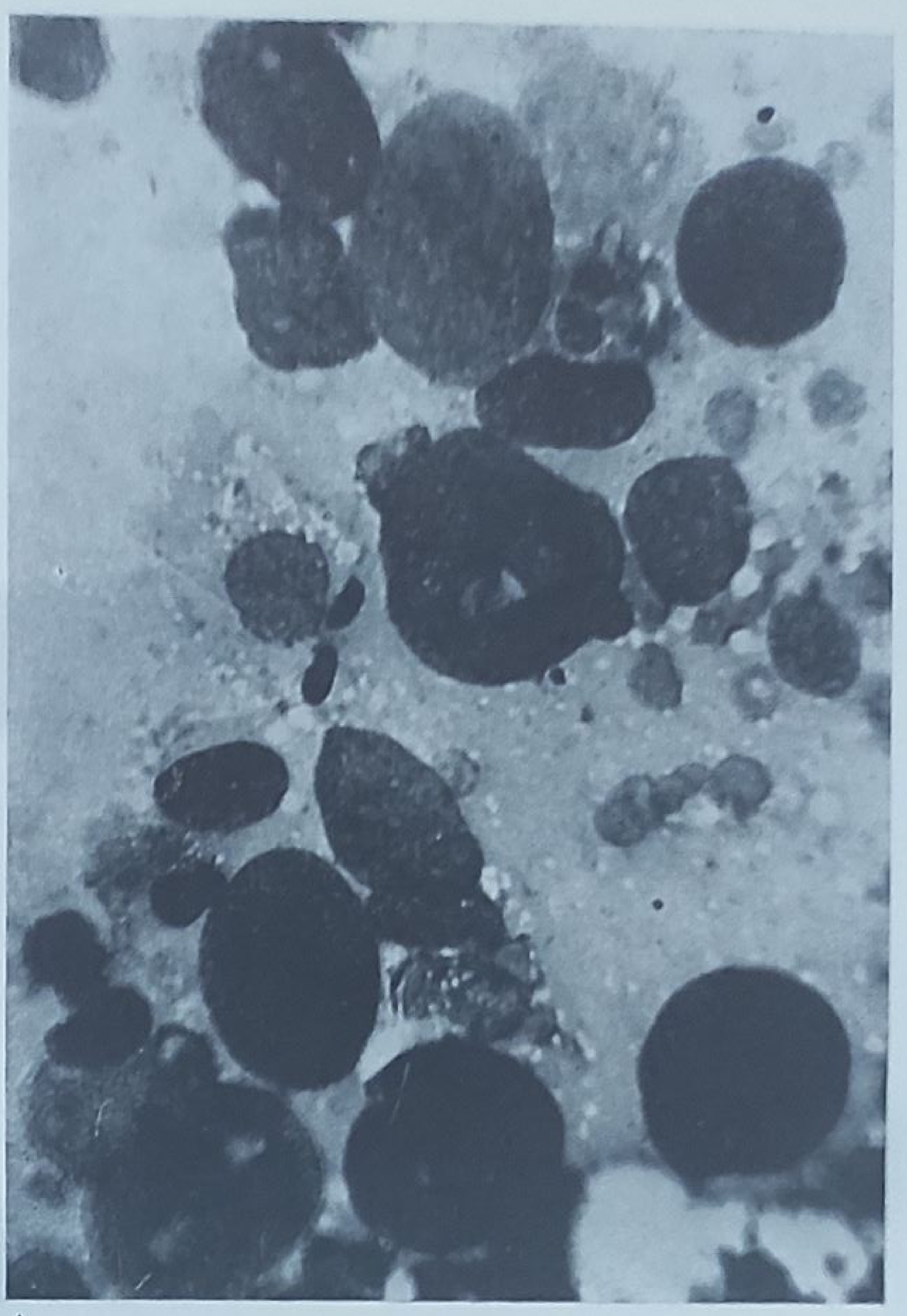


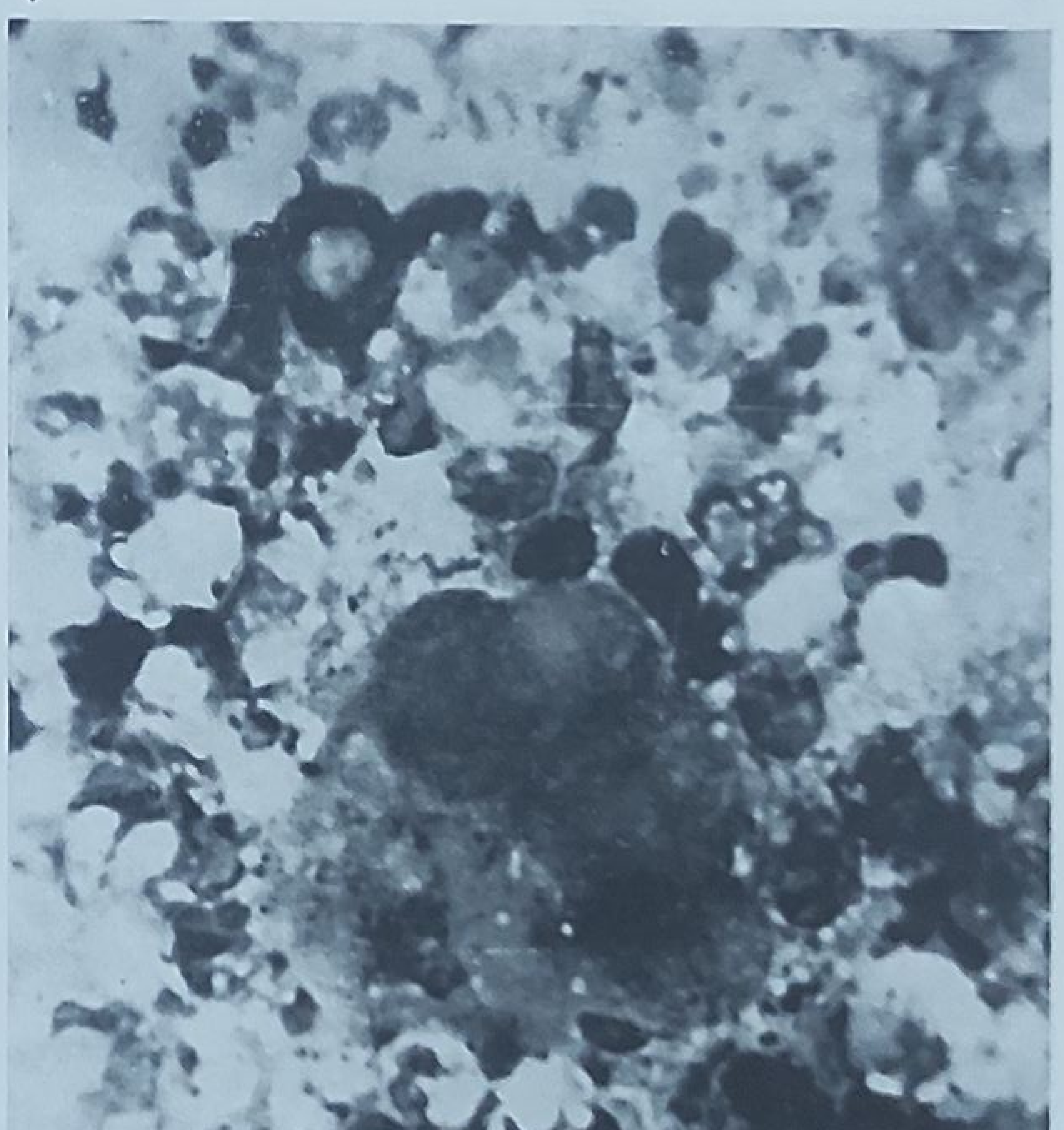
FIG. 310 Cancer de buză. Celule tumorale.
▼





▲
FIG. 311 Limfoepiteliom rinofaringian. Cuiburi de celule tumorale cu nucleul fin structurat.

FIG. 312 Cancer de limbă. Necroză accentuată, în centru grup de celule tumorale.
▼



este, în mod practic, imposibilă. O tumoare de aceeaşi natură, localizată în acelaşi organ, poate să dea aspecte citologice din cele mai variate — ca dimensiune a celulelor, ca structură, număr, conformaţie etc. După cum, tumori de origine şi localizare diferită pot fi reprezentate la nivelul ganglionului prin celule care se aseamănă mult între ele. De exemplu figurile 299 şi 300 reprezintă metastaze de la două cazuri de melanom acromic, iar figura 308 o metastază de carcinom rinofaringian.

În ganglionii cu metastaze tumorale, sînt prezenţi, fără să fie obligatorii, cîţiva parametri destul de constanţi:

Varietatea mare a celulelor tumorale chiar şi la acelaşi caz (Fig. 273—274);

Reacţia macrofagică şi necroza, mai des în metastazele tumorale din sfera căilor aero-digestive superioare (Fig. 279—314);

Fondul pătat al frotiului (Fig. 287, 290, 294, 295; Pl. LII);

Hiperplazia fibrelor conjunctive (întîlnită dealtfel şi în sarcoamele ganglionare) (Fig. 166).

Varietatea mare a celulelor poate să provină şi din faptul că, pe lîngă celulele tumorale propriuzise, venite din afară, pe care le identificăm pe baza anumitor criterii care au fost deja descrise, unele din celulele modificate sînt autohtone. Ele suferă modificări, fie direct, sub influenţa stimulilor cancerigeni, fie în urma proceselor imune care au loc în ganglioni. Acest fapt este dovedit pe de o parte de existenţa adenitei reactive nespecifice, premergătoare metastazei, pe de altă parte de prezenţa, în ganglionul cu tumorile primitive sau cu metastaze, a celulelor şi a aranjamentelor celulare caracteristice proceselor imune: plasmocite, histiocite, celule hiperbazofile, noduli celulari, grupări inelare etc. (Pl. VII, VIII, XXXII, XXXIII).

Indiferent de natura ei, orice metastază tumorală ganglionară se poate prezenta sub un aspect citologic foarte eterogen. Important pentru citolog este, nu atît să identifice punctul de plecare al tumorii, ci să recunoască natura tumorală a celulelor. Examenul clinic, investigaţiile paraclinice şi histologia vor întregi apoi diagnosticul. Vom exemplifica prin iconografii cîteva din metastazele cele mai des întîlnite în ganglionii limfatici.

Cancerele din sfera genitală a femeii, *ovar şi uter*, ajung deseori să dea metastaze în ganglionii limfatici regionali sau la distanţă, staţiile intermediare fiind aparent indemne. Celulele canceroase au rareori acelaşi aspect morfologic. Figurile 273 şi 276 reprezintă metastazele unui cancer de ovar într-un ganglion supraclavicular; distingem o mare varietate de forme, mărimi şi structuri, monstruozităţi etc. Celulele altor cancere ovariene au cu totul alt tip (Fig. 275) — mari, mono sau binucleate, cu cromatină grunjoasă, pline cu vacuole sau (Fig. 276) celule de dimensiuni inegale cu structura mai fină a nucleilor, citoplasma palidă abundentă plină cu granulaţii sau aglomerate într-o formaţiune rotundă ca un ghem.

Hiperplazia celulelor reticulare însoţeşte de multe ori metastaza. La o bolnavă cu cancer de col s-au întîlnit — într-un ganglion inghinal — astfel de celule reticulare şi celule cu caracter histiocitar, dispuse izolat sau în grupe organizate (Fig. 277, 278). Reacţia celulară de acest tip trebuie considerată ca făcînd parte din limfadenita reactivă. Ganglionii inghinali constituie însă şi sediul unor metastaze reale cu celule tumorale din cancerul de uter (Fig. 279)

Cancerele bronhopulmonare produc invazii ganglionare cu o mare varietate de celule. Celule mari, uneori monstruoase, cu citoplasmă întinsă, cu nuclei uriaşi, conţinînd nucleoli voluminoşi de diferite forme (Fig. 280—282). Uneori, celulele canceroase sînt grupate în cuiburi, cu un număr redus de celule mai mici, rotunde, cu nucleul vezicular, cu un nucleol mic, rotund şi o citoplasmă albăstruie-violetă (Fig. 283). Alteori, invazia canceroasă este masivă, cu celule foarte asemănătoate cu cele slab diferenţiate, blastice, cu citoplasma intens bazofilă, cu nucleul fin structurat, fără nucleoli vizibili (Fig. 284). Volumul acestor celule diferă, unele conţinînd 2—3 nuclei, păstrindu-şi în general forma rotundă, indiferent de dimensiunea lor şi fără să apară monstruozităţi (Fig. 285). Uneori, observăm înmuguriri rotunde ale nucleului care se proiectează în citoplasmă (Fig. 286). Figurile 284—286 provin de la un cancer bronhopulmonar, etichetat histologic drept carcinom cu celule mici. Adesea, fondul frotiului este format din aşa-zisa substanţă tigrată (Fig. 287). În practică întilnim foarte des invazia canceroasă a ganglionilor axilari şi uneori, în *cancerele mamare*, şi a celor supraclaviculari. Sînt foarte rare cancerele de sîn oculte în care prima manifestare clinică aparentă este adenopatia. În aceste cazuri, puncţia pozitivă îşi are valoarea ei orientativă fără ca celulele canceroase să aibă particularităţi deosebite care să permită identificarea tumorii primitive. În figurile 288—290 se observă o mare varietate de celule ca şi în alte cancere; putem totuşi remarca aspectul mai compact, omogen, al nucleului, nucleolul fiind rotund, închis la culoare şi — în unele celule — o structură mai spongioasă, cu microvacuolizări ale citoplasmei. Menţionăm şi fondul inomogen, tigrat, al frotiului.

Metastazele *cancerelor gastrice* s-ar părea că pot fi diagnosticate mai uşor în unele cazuri în baza tipului celular (Fig. 291—292; Pl. XLIX). Celulele sînt diferite ca mărime, mai mari sau mai mici, rotunde, ovoide sau romboidale, dar cu o structură sensibil identică, mai închise la culoare, omogene ca structură a nucleului, cu reţeaua de cromatină fină, densă şi nucleolii albastru închis, greu de distins. În unele celule citoplasma este compactă,

în general bine delimitată pe cînd în altele prezintă rare vacuole sau conturul difuz. Cîteodată, aspectul celulelor canceroase este cel obişnuit (Fig. 293); inegalităţi de formă şi mărime, cu nucleul cu structură reticulară mai grunjoasă, conţinînd mulţi nucleoli mici, mai palizi şi o citoplasmă palidă, albastră cenuşie, inomogenă.

Cancerele hepatice dau mai rar metastaze în ganglioni. Celulele nu au caractere deosebite (Fig. 294, 295). Se poate totuşi menţiona tendinţa lor de a se grupa în placarde. În vecinătatea unora din ele, se întîlnesc numeroase polimorfonucleare. Celulele din figura 313 dau impresia, după formă şi felul în care sînt aşezate, că ar fi celule endoteliale sinusale mai umflate, mai ales că, în ganglionii respectivi, se întîlneşte şi o metaplazie conjunctivă mai pronunţată. În cancerul de prostată metastazele ganglionare sînt foarte rare. Celulele sînt mai spumoase, imprecis delimitate, cu structura nucleului mai laxă (Pl. XLVIII).

Melanomul malign este tumoarea părţilor moi care dă cel mai frecvent metastaze ganglionare. Invazia ganglionului este de obicei masivă. Celulele tumorale sînt foarte numeroase, de o foarte mare varietate de formă, mărime şi structură la acelaşi caz (Fig. 296; Pl. L). Citoplasma celulelor din melanom este în general abundentă, inomogenă, hialină, uneori conţinînd numeroase vacuole, dispuse la periferie sau pe toată suprafaţa citoplasmei (Fig. 297, 298). Nu rareori, în acelaşi frotiu cu polimorfism celular accentuat, am întîlnit şi celule care seamănă destul de mult cu celulele din limfoamele maligne puţin diferenţiate (Fig. 299).

Natura particulară a melanomului malign poate fi recunoscută uneori din felul cum sînt dispuse celulele în placarde întinse (Fig. 300) sau grupuri de celule imitînd formaţiunile acinoase (Fig. 301).

Celulele tumorale ale melanomului conţin adeseori pigmenţi melanici sub formă de granulaţii mici, pulverulente sau granulaţii mai mari, închise la culoare (Fig. 302, 303; Pl. LI). Este interesant că, la acelaşi bolnav, unele frotiuri conţin din abundenţă celule cu melanină, iar altele numai celule tumorale acromice (Fig. 302—305). În multe cazuri cu melanom acromic s-a remarcat, ca o particularitate aparte, prezenţa în nucleu a unor incluziuni rotunde, omogene, net delimitate, înconjurate de o membrană care pare să aibă un contur dublu (Pl. LII, LIII, Fig. 304—305). Nu se poate afirma că acestea sînt patognomonice pentru celulele tumorale ale melanomului malign, dar nu s-au întîlnit în metastazele ganglionare provenite din cancerele altor organe. Incluziuni asemănătoare au fost descrise şi în celulele mielomatoase, iar natura lor, indiferent de tipul imunoelectroforetic al mielomului, este atribuită probabil elaborării nucleare de glicoproteine. După aspectul şi structura lor, nu se poate afirma că sînt nucleoli.

Deosebit de importantă şi utilă pentru diagnostic este explorarea citologică a ganglionilor cervicali în tumorile localizate în căile *aero-digestive superioare*. Aici, adenopatia poate constitui într-adevăr prima manifestare clinică a bolii, iar tumorile rinofaringiene — în special — pot rămîne mult timp ascunse, uneori chiar după invazia ganglionară numai cu greu pot fi puse în evidenţă. Aceasta ţine şi de dimensiunea lor mică şi de localizarea în submucoasă. Descoperirea într-un ganglion cervical, prin examen citologic, la o persoană tînără, a unei metastaze tumorale ne îndreaptă în mod obligatoriu atenţia spre sfera rinofaringiană. Examenul clinic al specialistului de nas-gît-urechi, chiar în cazul unor rezultate negative repetate, trebuie completat neapărat cu alte mijloace de investigaţie a acestei zone (endoscopie, radiografii etc.).

Actualmente, se cunosc foarte bine toate releurile limfatice legînd diferitele formaţiuni din căile aero-digestive superioare şi ganglionii corespunzători. Aceasta constituie un indiciu de orientare topografică foarte preţios. Trebuie însă să ţinem seama de un fapt anatomoclinic important şi anume: în această zonă o infecţie banală va determina o reacţie inflamatorie în ganglionii sateliţi conform legăturii anatomice în sensul curentului limfatic; dacă, însă, avem o interesare a mai multor ganglioni care corespund diferitelor lanţuri limfatice, este mai mult ca sigur că e vorba de o afecţiune iniţial diseminată sau o tumoare care a difuzat şi pe cale sanguină. Acest lucru nu survine cînd este vorba de o infecţie banală, ceea ce nu înseamnă însă că o adenopatie unică nu poate să aibă o etiologie tumorală. Frecvenţa mare a tumorilor din acest sector la tineri şi eficacitatea mijloacelor terapeutice actuale — dacă sînt aplicate la timp — justifică atenţia deosebită ce trebuie acordată adenopatiilor cervicale, precum şi — pentru aceleaşi motive — condamnarea oricărei neglijenţe rezultate din ignorarea acestor date.

Din punct de vedere citologic, metastazele canceroase din sfera căilor aero-digestive superioare nu ne dau indicii asupra sediului tumorii primitive. Celulele prezintă o mare varietate de forme, mărimi, structuri (Fig. 306—310) şi numai limfoepiteliomul rinofaringian are o oarecare individualitate histologică: în frotiu apar cuiburi de celule mai mari, cu nucleul fin structurat, cu un nucleol albastru (Fig. 311). Aceste tumori au fost multă vreme considerate că adenopatii epiteliale maligne primitive sau branhiome maligne, pînă cînd s-a putut preciza că punctul lor de plecare este rinofaringian, avînd ca origine tumori mici, ascunse în submucoasa sau în parenchimul glandular.

În ganglionii cervicali cu metastaze ale diverselor cancere din căile aero-digestive superioare, mai ales limbă, buze, necroza este un element des întîlnit,

mult mai frecvent decît în alte metastaze (Fig. 312). Bazocitele, eozinocitele, eozinofilele şi plasmocitele se întîlnesc şi ele mult mai des (Fig. 313). Macrofagele se grupează de multe ori cu predilecţie în apropierea celulelor canceroase (Fig. 314). Un aspect citologic interesant este oferit de celulele mari, spumoase, cu nucleul mic, excentric, cu citoplasma fin dantelată, fără activitate macrofagă, probabil celule tumorale spumoase sau reticulare degenerate (Fig. 315). Frotiul provine din ganglionul unui bolnav cu carcinom rinofaringian.

Există uneori adenopatii tumorale metastatice cu *punctul de plecare necunoscut*. Nu există nici un criteriu citologic şi nici chiar histologic care să ne permită să depistăm tumoarea primitivă. Dacă investigaţiile clinice, radiologice, radiobiologice etc. rămîn negative, diagnosticul rămîne neelucidat Există numeroase observaţii de acest fel la care tumoarea primitivă a fost pusă în evidenţă numai la examenul necropsic. Posibilitatea dezvoltării unei tumori primitive în ganglion trebuie luată în considerare, teoretic, dar este nesigură şi foarte puţin probabilă. Citologic malignitatea este certă şi asta este tot ceea ce putem afirma în asemenea cazuri (Fig. 316).

Un element particular, observat în metastazele ganglionare ale tumorilor maligne, este fondul pătat al frotiului, constituit dintr-o substanţă amorfă, numită de Soderström « tiger substance» (Fig. 287, 294, 295). S-ar părea că aceste pete de culoare roz violacee, care confluează între ele, ar proveni din alterarea hematiilor. Cel puţin aşa reiese din figura 287, reprezentînd un cancer pulmonar. Celulele tumorale, macrofage libere sau celulele tumorale cu activitate fagocitară sînt înconjurate de hematii umflate, în interiorul cărora apare o condensare de culoare mai închisă. După toate probabilităţile aceste celule se sparg, membrana lor dispare, iar conţinutul lor se revarsă, confluează, formînd smîrcuri întinse care înconjoară, la o oarecare distanţă, celulele tumorale. Acest aspect tigrat nu este patognomonic pentru un anumit tip de cancer; se întîlneşte în metastazele cancerelor hepatice (Fig. 294, 295), pulmonare (Fig. 287), de ovar (Pl. LII) etc. În toate cazurile a fost observat doar în ganglionii cu metastaze canceroase.

Reacţia fibroasă conjunctivă (hiperplazia conjunctivă) se pare că este mai frecventă şi mai puternică în ganglionii cu metastaze tumorale decît în alte limfadenopatii. Fibrele conjunctive apar îngroşate formînd un mănunchi; de-a lungul lor se disting cu uşurinţă fibroblaşti care apar mai umflaţi, celule tumorale, reticulare şi plasmocite (Pl. LIII). Cîteodată, se pot surprinde pe frotiu şi fragmente dintr-o reţea de fibre de reticulină îngroşate sau vase capilare.

Puncţia ganglionară se dovedeşte utilă în diagnosticul metastazelor tumorale mai ales cînd adenopatia precede manifestarea clinică a tumorii. Aceasta se întîmplă foarte frecvent în cancerele din cavitatea bucofaringiană, adeseori în cancerul pulmonar, tiroidian şi — uneori — şi în cancerele gastrice. Adenopatia poate de asemenea să constituie primul semn de recidivă al unei tumori extirpate.

Nu trebuie să cerem însă puncţiei ganglionare mai mult decît ne poate da: diagnosticul de metastază, fără precizarea originii tumorii primitive.

Există cîteva particularităţi în aspectul de ansamblu şi morfologia celulelor tumorale care caracterizează metastazele tumorale din ganglioni şi anume:

Gruparea celulelor maligne în placarde intercalate printre celulele proprii ale ganglionului. Este un aspect de ansamblu ce sugerează metastaza. Diferanţierea faţă de grupele de celule epiteloide din tuberculoza ganglionară, sarcoidoză, celule glandulare din tiroidă, glandele salivare, nu pune probleme citologilor cu o oarecare experienţă.

Structura deosebită a celulelor maligne, atît a celor din placarde, cît şi a celor izolate — prin: *gigantism celular*, asociat adeseori cu *monstruozitate structurală; inegalitate de mărime* a celulelor de aceeaşi vîrstă, aparţinînd aceleiaşi suşe celulare; *întinderea mare a nucleului* comparativ cu citoplasma; *conturul neregulat*, uneori burgeonat al nucleului; *condensarea* uniformă sau inegală, în grunji, a cromatinei; *diferite anomalii nucleolare* cum ar fi gigantismul, hipercromia, inegalitatea de formă şi mărime, numărul crescut de nucleoli.

Confuzii se pot face cu celulele gigantice de orice altă natură, mai ales cu cele de corpi străini, uneori cu megacariociţii ca şi cu unele celule neoplazice autohtone, ca în boala Hodgkin, în reticulo- şi histioblastosarcoame. Dacă, însă, vom examina frotiul în ansamblu şi cu atenţie, astfel de erori pot fi evitate.

MODIFICĂRI GANGLIONARE NESPECIFICE CU VALOARE PROGNOSTICĂ ÎN CANCER

Deşi principalul criteriu prognostic în cancer este prezenţa sau abundenţa metastazelor în ganglionii sateliţi, literatura din ultimii 20 de ani a discutat foarte mult şi valoarea prognostică pe care o pot avea unele modificări nespecifice ale ţesutului limforeticular ganglionar la bolnavii canceroşi.

În 1953, pe baza unor cercetări anatomoclinice sistematice, Maurice Black a afirmat că prezenţa unei hiperplazii reticuloendoteliale exprimate, care umple şi destinde capilarele sinusale ale ganglio-

nilor limfatici axilari ai bolnavelor cu cancer mamar (aşa-numita histiocitoză sinusală), este un semn prognostic favorabil, indicînd o bună rezistenţă imunologică. O histiocitoză exprimată, în lipsa metastazelor, dar chiar şi indiferent de acestea, este de obicei asociată cu o supravieţuire de 5 sau mai mulţi ani. În schimb, absenţa histiocitozei, chiar în lipsa metastazelor axilare, este urmată de recidive în cursul primilor 5 ani de la operaţie (Fig. 317, 318).

Contestat de unii cercetători, admis de alţii şi la nivelul altor localizări ale cancerului, fenomenul descris de Black pare să constituie într-adevăr un criteriu auxiliar de prognostic.

Plecînd de la preponderenţa reacţiilor de imunitate celulară în efectuarea rezistenţei antitumorale, Cottier, Turk şi Sobin au propus examenul zonei paracorticale în scopul formulării unui prognostic. Autorii fac o descriere a zonei corticale sau a cortexului intern ca o porţiune ganglionară dispusă dedesubtul zonei corticale cu care se interpătrunde. Această zonă apare ca un ţesut limfoid, în strînsă corelaţie cu venulele postcapilare. Ea poate fi separată de capsulă prin cortexul folicular şi, de obicei, nu conţine spaţii limfatice largi; se hipertrofiază în fazele precoce ale unei reacţii imune de tip celular (Fig. 319, 320). Dat fiind că multe din limfocitele acestui teritoriu provin din circulaţie prin intermediul venulelor postcapilare, numărul celulelor limfoide din aceste vase pare să exprime intensitatea reacţiei imune. În cursul unei reacţii imune, concomitent cu apariţia de celule limfoide mari, cu caracter blastic, în mitoză, endoteliul acestor venule apare şi el hipertrofiat.

Hipertrofia acestei zone indică o reacţie imună, predominant de tip celular, şi poate fi considerată un semn de prognostic favorabil. Există date recente (Tsakraklides, Anastassiades şi Kersey, 1973) potrivit cărora, în lipsa metastazelor, prezenţa unei zone paracorticale hipertrofiate în ganglionii bolnavelor cu cancer de col uterin ar fi semnul unei evoluţii favorabile (86% supravieţuiri peste 5 ani).

Comportarea mastocitelor în tumora primitivă şi ganglionii sateliţi a fost studiată (Csaba şi Simu), folosindu-se metoda Spicer (modificată de Balogh şi Csaba), cu albastru de alcian şi safranină. S-a constatat că, la pacienţii cu forme metastazante de cancer, se întîlneşte atît în interstiţiul tumorii primitive, cît şi în ganglioni, un număr crescut de mastocite, predominînd formele tinere cu granulaţii pozitive la albastru de alcian. Aceasta, spre deosebire de formele metastazante, unde numărul mastocitelor este mai mic şi există mai ales forme mature cu granulaţii safraninofile. Conform acestor rezultate, un număr mare de mastocite ar fi indiciul unui cancer surprins într-o fază precoce, fără metastaze şi deci un criteriu de prognostic favorabil (Fig. 321, 322).

În concluzie subliniem încă o dată că toate aceste sugestii prognostice, oferite de modificările histologice nespecifice din ganglionii pacienţilor cu cancer, au o valoare secundară faţă de criteriul histologic major şi anume prezenţa sau absenţa metastazelor ganglionare.

FORMAŢIUNI CARE SE CONFUNDĂ CU GANGLIONII LIMFATICI

Identificarea, prin examenul clinic, a ganglionilor limfatici măriţi de volum nu este dificilă. Nu rareori însă, în regiunile caracteristice apariţiei unei adenopatii (cervicală, axilară, inghinală) pot apare formaţiuni rotunde sau ovale mai mult sau mai puţin ferme, bine delimitate care sugerează în primul rînd ganglioni hipertrofiaţi. Confuzii survin mai ales la nivelul regiunii cervicale, regiune complexă din punct de vedere anatomic în care se întîlnesc formaţiuni diferite: ganglioni, glande salivare, glanda tiroidă, chisturi de diverse origini, ţesuturi bogate în vase, nervi care — fiecare în parte — pot genera procesele tumorale benigne sau maligne. În regiunea inghino-crurală, herniile de dimensiuni mai mici, îmbrăcate într-un ţesut conjunctiv grăsos mai abundent, pot fi şi ele confundate cu o adenopatie. Adeseori chiar serviciile chirurgicale trimit bolnavi cu hernii, bănuind o adenopatie. Faptul că formaţiunea este unică, fără să fie patognomonic, denotă totuşi că nu este vorba de ganglion, în limfadenopatii fiind, de obicei, interesaţi mai mulţi ganglioni.

Examenul clinic atent permite uneori infirmarea suspiciunii de adenopatie. De multe ori însă numai puncţia, prin natura conţinutului extras, precum şi examenul citologic sau histologic, prin biopsie, arată că nu este vorba de o adenopatie, ci de o formaţiune tumorală benignă ori malignă aparţinînd altui organ.

Tiroida

Glanda tiroidă poate fi confundată cu ganglionii limfatici într-o singură împrejurare şi anume, cînd este vorba de o tiroidă ectopică (aberantă).

Natura tiroidiană a formaţiunii tumorale cervicale se recunoaşte şi printr-un examen cu radioizotopi — I^{131} — şi se stabileşte cu uşurinţă prin examen histologic sau / şi citologic. Mai dificilă este stabilirea proliferării din tiroidă date fiind

cunoscutele dificultăţi de interpretare a malignităţii sau benignităţii tumorilor tiroidiene.

În majoritatea cazurilor de tiroidă aberantă se întîlneşte o dispoziţie papilară a ţesutului tiroidian. Există şi cazuri în care, pe lîngă cordoane şi trabecule se întîlnesc vezicule tiroidiene, cu sau fără coloid. Cînd nu există atipii celulare, caracterul tumoral metastatic al acestui ţesut se deduce din prezenţa tumorii primitive în lobul homolateral. Există însă cazuri cînd tumora primitivă prezintă dimensiuni atît de reduse, încît nu poate fi pusă în evidenţă decît prin examinări insistente. În alte cazuri malignitatea ţesutului tiroidian este evidentă, îmbrăcînd de cele mai multe ori forma adenocarcinomului papilifer.

Considerate multă vreme ca expresia unui proces neoplazic benign plecat simultan din glanda tiroidă şi din insule aberante de ţesut tiroidian, hiperplaziile tiroidiene aberante se consideră în ultimul timp tot mai mult ca fiind metastazele foarte diferenţiate ale unei tumori tiroidiene maligne. Punerea în evidenţă a tumorii primitive clarifică şi natura ţesutului tiroidian extraglandular. În aceste cazuri, în forme foarte diferenţiate, aparent benigne, de tumori tiroidiene, prezenţa insulelor cervicale de ţesut tiroidian constituie un argument în favoarea malignităţii tumorii. O situaţie specială este oferită de cazurile foarte rare cînd glanda tiroidă, ca şi ţesutul tiroidian aberant, sînt afectate de un proces autoimun, cu apariţia interstiţială a unor masive infiltrate limfoplasmocitare şi formarea de foliculi limfoizi. Infiltratele limfoide pot să fie atît de abundente încît încadrează complet componenta epitelială realizînd aspectul histologic şi citologic al unui limfom limfocitar sau limfoblastic. În aceste cazuri caracterul atrofic, involutiv al veziculelor tiroidiene permite excluderea diagnosticului de metastază ganglionară a unui carcinom folicular tiroidian (Fig. 323, 324, 325).

Citologia punctatului din tiroidă este cît se poate de caracteristică permiţînd diferenţierea de o adenopatie prin lipsa totală sau aproape totală a elementelor celulare limfatice, prin prezenţa celulelor epiteliale foliculare dispuse izolat dar mai ales în placarde, formînd uneori adevărate sinciţii. Structura celulelor glandulare este destul de caracteristică şi nu se poate asemăna cu nici o celulă proprie ganglionului limfatic. Nucleii celulelor epiteliale foliculare normale sînt rotunzi, adesea excentrici, au o reţea de cromatină densă, nucleoli abia vizibili. Citoplasma este largă, are o culoare cenuşie violetă, în general amorfă, conţine rare vacuole şi / sau granulaţiuni mici de culoare negricioasă (Fig. 326, 327). Unele celule epiteliale foliculare au dimensiuni mai mari, o citoplasmă abundentă de formă poligonală cu fine granulaţiuni azurofile. Nucleii sînt mari, au o structură omogenă, o reţea de cromatină densă dar fină. Celulele se întîlnesc izolate sau în placarde şi sînt aşa-numitele celule Hürthle prezente şi în adenoame şi în carcinoame tiroidiene (Fig. 328).

Bogăţia în celule a frotiurilor provenite din tiroidă este foarte variabilă ca şi aranjamentul sub care celulele se prezintă. Celulele foliculare se întîlnesc izolat sau sînt răspîndite ca o masă abundentă de celule, alături de numeroase hematii (punctatul din glanda tiroidă este în general foarte sanguinolent) sub forma unor fragmente rupte de foliculi (Fig. 329), cu sau fără coloid sau cu formaţiuni acinoase cu centrul amorf, cu celulele dispuse la periferie în unul sau mai multe straturi cu vacuolizări marginale şi centrul clar. Alteori centrul este ocupat de o substanţă amorfă în cuprinsul căreia se disting şi granulaţii mai mari, granulaţii paravacuolare (Soderström) (Fig. 330). Frotiurile 330 provin de la un bolnav cu cancer tiroidian. În fragmentele de foliculi se distinge uneori membrana bazală care delimitează foliculii. Ea se colorează în roşu intens cu May-Grünwald-Giemsa şi apare cîteodată îngroşată. Este bine vizibilă în unele fragmente de perete folicular (Fig. 331).

O celulă caracteristică în punctatul din tiroidă este fagocitul liber, de tip tiroidian (Fig. 332): celulă mare, cu nucleu central sau excentric, rareori vizibil, cu o masă largă de citoplasmă, în care vacuolele alternează cu zone de citoplasmă bogat încărcată cu granule de coloid, de culoare închisă, de diferite mărimi şi cu alte resturi de celule fagocitate. Aceste fagocite libere nu sînt altceva decît celule epiteliale foliculare descuamate. Se întîlnesc frecvent în degenerescenţa chistică a cancerului tiroidian şi a ganglionilor cu metastaze de carcinom tiroidian. Conţinutul acestor chiste este sanguinolent (sînge brun hemolizat), fagocitele tiroidiene fiind abundent încărcate cu pigmenţi hematici. O deosebire sigură între granulele de coloid şi pigmenţii hematici nu se poate face prin coloraţia May-Grünwald-Giemsa. Coloidul este mai grunjos şi mai compact, format din mase mai mari iar pigmenţii hematici se colorează în albastru-verde prin coloraţia Perls. Natura tiroidiană poate fi bănuită, în afara aspectelor descrise, şi din prezenţa celulelor tiroidiene cu caracter malign: atipii, nucleoli, mitoze etc. (Fig. 333). Prezenţa limfocitelor atestă dezvoltarea acestor chiste în ganglioni. În afară de acest tip de fagocite există şi fagocite spumoase cu nucleul mic, picnotic şi cu citoplasma foarte clară, aproape transparentă, fără resturi fagocitare.

Populaţia celulară şi ansamblul ei diferă în funcţie de natura afecţiunii tiroidiene. În guşele aberante simple, celularitatea este mai mult sau mai puţin monomorfă: celule tiroidiene tipice, fără fagocite, răspîndite pe un fond albastru mai deschis (Fig. 326, 327). În guşele nodulare netoxice, secreţia de coloid poate lipsi dar de cele mai multe ori

este prezentă, dînd fondului o culoare albastru închis. Celulele prezintă o mai mare varietate ca aranjament: sinciţii de celule epiteliale foliculare (Fig. 329), celule Hürthle (Fig. 328) microfoliculi (Fig. 330) şi fagocite de diferite tipuri.

În ceea ce priveşte *cancerele tiroidiene* se afirmă că de multe ori chiar şi histologic ele sînt greu de identificat. Citologic ne bazăm pe cîteva caractere generale: anizocarioză, nucleoli mari anormali, nucleoli giganţi care se colorează palid şi numeroase mitoze (Fig. 334, 335), celulele tumorale au uneori un aspect sarcomatos (Fig. 336; Pl. LVI). Adeseori însă aceste aspecte ale transformării maligne sînt contrazise de benignitatea evoluţiei. De foarte multe ori celulele tiroidiene îşi păstrează în ansamblu caracterele morfologice normale şi numai histologia poate decide asupra malignităţii.

Glandele salivare

Glandele salivare sînt aşezate în semicerc de-a lungul şi sub arcada mandibulei (glandele parotide, submaxilare, sublinguale), în grosimea părţilor moi, cu deschiderea spre cavitatea bucală unde se mai găsesc multe alte glande mai mici, în mucoasă şi submucoasă. Ele secretă mucus şi fermenţi cu rol în formarea bolului alimentar.

Prin topografia lor este evident că — atunci cînd se măresc în volum — pot să fie confundate cu ganglionii limfatici din regiunea respectivă. Există însă unele criterii clinice care le deosebesc de limfadenopatii. În cazul unor simple retenţii prin obstrucţia canalelor excretorii sau prin inflamaţii, glanda creşte rapid în volum. Hipertrofia este uniformă, suprafaţa regulată; consistenţa, în general, elastică se accentuează pe măsură ce obstrucţia durează şi glanda devine dureroasă.

Proliferarea tumorală care afectează glandele salivare sau ţesutul limfoid, prezent şi el în aceste glande, poate interesa inegal diferiţii lobuli, dînd hipertrofii neuniforme ceea ce diferenţiază glanda tumorală de o simplă hipertrofie prin inflamaţie sau de un ganglion.

Prin raportul intim de vecinătate şi de origine pe care îl au formaţiunile din regiunea cervicală, glandele salivare pot fi atrase în procesele patologice ale acestora. Astfel am întîlnit cazuri cu adenopatie bacilară în care leziunile tuberculoase erau prezente şi în glanda salivară. În general, în adenopatiile cervicale pot surveni creşteri în volum ale glandelor salivare, sau adenoame pleomorfe care ridică probleme de diagnostic şi terapie, mai ales dacă apar la cazuri de limfoame aflate în curs de tratament sau în remisiune. Aşa de exemplu, la o bolnavă cu boala Hodgkin, aflată în remisiune de mai mulţi ani, a apărut, la un moment dat, o tumefacţie submandibulară suspectată ca recidivă ganglionară. Caracterele clinice însă sugerau apartenenţa formaţiunii la o glandă salivară, fapt care a şi fost confirmat de examenul citologic.

Cele mai importante procese patologice care interesează glandele salivare, atît principale, cît şi secundare, sînt inflamaţiile acute şi tumorile. Parotida reprezintă localizarea predilectă a acestor leziuni dar şi glandele submaxilară şi sublinguală pot fi afectate. Inflamaţiile au de obicei caracter nesupurativ apărînd în cadrul unor boli infecţioase (caracteristic în oreion). Rareori septicemiile pot produce sialoadenite supurate, complicate cu abcese retrofaringiene. Mărirea lentă a glandelor salivare poate apare în cadrul sindromului Mikulicz fiind atunci asociată şi cu leziuni ale glandelor lacrimale, apare şi în cadrul sindromului Sjögren, cînd se pot asocia şi leziuni ale glandelor din căile respiratorii şi digestive superioare, precum şi artrită reumatoidă. În uveoparotidită, intumescenţa glandelor salivare şi lacrimale este însoţită de iridociclită şi paralizie facială, fiind aparent expresia unei tuberculoze sau sarcoidoze.

Dintre tumori, cele mai frecvente sînt tumorile mixte dar se întîlnesc şi diferite variante de carcinoame precum şi o tumoare caracteristică şi ea pentru glandele salivare, anume adenolimfomul. Toate, dacă sînt în stadiul incipient şi mai ales dacă au apărut pe glande accesorii, pot să simuleze o adenopatie.

Clarificarea, de cele mai multe ori instantanee, a naturii salivare a piesei recoltate se face prin examenul histologic în baza prezenţei caracteristice a ţesutului salivar sau a unei tumori specifice acestor glande.

Dificultăţi pot apare cînd ţesutul salivar e modificat în cadrul unui sindrom Mikulicz sau Sjögren (Fig. 337), atunci hiperplazia limfoidă cu formare de foliculi prevăzuţi cu centri germinali poate sugera natura limfatică a ţesutului recoltat. În aceste cazuri, prezenţa unui ţesut salivar afectat de un proces inflamator-distrofic lămureşte natura leziunii. În afara zonelor de glandă salivară puternic infiltrată cu elemente inflamatorii şi procese de fibroză care duc la atrofia acesteia, există şi zone în care structura glandei este păstrată. Prezenţa centrilor germinali alături de porţiuni de ţesut glandular mai mult sau mai puţin atrofiat indică natura autoimună a procesului patologic.

Diagnosticul tumorii mixte de glandă salivară se face cu uşurinţă în prezenţa unei mase epiteliale cu aranjament glandular într-o abundentă componentă stromală de aspect variat, conjunctiv, mucoid, cartilaginos, rareori osos; prezenţa ţesutului limfoid nu este obişnuită şi chiar cînd există, diagnosticul de tumoră mixtă se impune din aspectul celorlalte porţiuni ale piesei (Fig. 338).

Mai greu se precizează natura salivară a unui carcinom din aspectul microscopic al acestuia deşi carcinomul chistic adenoid sau cilindromatos, precum şi carcinomul mucoepidermoid, sînt caracteristice. Formele nediferenţiate necesită însă un examen clinic atent pentru stabilirea naturii salivare (Fig. 339).

Adenolimfomul are un aspect microscopic mult prea caracteristic pentru a putea fi confundat: lumene glandulare de multe ori chistice, delimitate de un epiteliu cilindric, formînd papile lipsite de atipii şi prezentînd un bogat interstiţiu limfoid în care se întîlnesc centrii germinali (Fig. 340).

Examenul citologic prin însăşi manopera puncţiei dă un prim element de orientare în diagnostic: cînd acul pătrunde în glandă, după perforarea capsulei, nu mai întîlneşte nici o rezistenţă. Nu este impresia de gol pe care o dă ramolismentul cazeos sau purulent din ganglionii abcedati sau din chiste, ci o senzaţie de a străbate un ţesut moale care nu opune rezistenţă. Conţinutul extras este albicios, puţin sanguinolent, avînd o consistenţă moale, uneori spumoasă, alteori uşor vîscoasă ca un albuş de ou puţin bătut. Frotiul colorat are porţiuni omogene, datorită mucusului abundent sau este de aspect granulat.

Frotiurile provenite din puncţia glandelor salivare au cîteva particularităţi caracteristice: o celularitate bogată, constînd din celule de diferite tipuri şi anume — libere (Fig. 340—342), grupate circular (Fig. 343—344) sau celule strîns legate în formaţiuni acinoase de diferite aspecte (Fig. 345—347); o substanţă mucoidă, amorfă, liberă sau înglobată în formaţiunile glandulare de acini, intens colorată în roşu viu sau albastru (Fig. 348, 349). Celulele epiteliale glandulare se întîlnesc, fie libere, fie mai multe la un loc, grupate în diferite formaţiuni. Ele sînt diferite ca structură dar destul de caracteristice, privite atît izolat, cît şi în ansamblu, şi anume: celule cu nuclei rotunzi, granulaţi, cu grunji de cromatină destul de grosolani, cu mici zone clare sau chiar cu vacuole intranucleare, fără nucleoli vizibili. Citoplasma acidofilă, de culoare roz-violacee, a acestor celule este răspîndită în jurul nucleului, fiind net delimitată sau contopită cu cea a celulelor vecine (Fig. 342). Aceste celule au tendinţa de a se grupa circular în jurul unei mase de substanţă inomogenă, mai mult sau mai puţin bogată, conţinînd uneori mici granulaţii de culoare închisă (Fig. 344), mai bine vizibile cînd celulele sînt alterate şi conţin mici vacuole.

Celulele glandulare spumoase (Fig. 341) sînt de dimensiuni mari, cu nucleul omogen aşezat spre periferie, înconjurat de o citoplasmă abundentă clară, cu o uşoară condensare perinucleară, cu un contur liniar sau crenelat dat de vacuolele de la periferia celulei. Aceste celule se întîlnesc izolat sau mai adesea grupate, constituind o altă formaţiune caracteristică, *acinii glandulari*.

Acinii glandulari apar ca şi conglomerate de celule spumoase secretante, despărţite prin septuri conjunctive, în care se pot distinge uneori celule fibroase alungite şi substanţă mucoidă sub formă de benzi sau pete de culoare închisă (Fig. 345—349). În unele din preparatele noastre (Fig. 350—351), reţeaua de fibre conjunctive este deosebit de evidentă; aceste preparate provin dintr-o glandă salivară submandibulară de la o bolnavă cu boala Hodgkin, la care regiunea laterocervicală fusese în prealabil iradiată. Apariţia tumorii submandibulare a ridicat problema unei recidive locale, infirmată prin puncţie.

Un al treilea aspect caracteristic al aspiratelor din glandele salivare este dat de substanţa mucoidă. Uneori extrem de abundentă, ea se prezintă, fie sub formă de secreţie conţinută între formaţiunile acinoase mascînd complet celulele epiteliale glandulare, fie sub formă de pete de substanţă mucoidă liberă în afara formaţiunilor acinoase glandulare.

Chisturile regiunii cervicale

Formaţiunile chistice care se pot confunda cu ganglionii limfatici sînt localizate cu predilecţie în treimea cervicală mijlocie sau inferioară, aproape de baza gîtului, mai totdeauna lateral, sub muşchiul stenocleidomastoidian pe care-l depăşesc anterior sau posterior. Dacă se formează în ganglionii limfatici, chisturile nu mai ţin seamă de această topografie. În faza în care devine palpabil, conţinutul chistului este, de obicei, purulent sau sanguinolent.

Chisturile din regiunea cervicală se dezvoltă din resturile embrionare branhiale şi din diferitele formaţiuni care au originea în pungile branhiale.

Chisturile regiunii mediane reprezintă vestigii ale canalului tireoglos care mergea de la nivelul găurii chioare, de la baza limbii, pînă la istmul tiroidian. Porţiuni rămase permeabile se întîlnesc de obicei pe linia mediană, sub osul hioid dar pot fi găsite şi la baza limbii. Ele sînt delimitate de un epiteliu clinic.

Chisturile laterale provin din arcurile branhiale găsindu-se obişnuit în dreptul osului hioid cînd provin din al III-lea arc sau sub mastoidă, proeminînd în cavitatea bucală, cînd provin din arcul al II-lea. De obicei delimitate de un epiteliu cilindric ciliat, cînd sînt superficiale (uneori comunicînd cu faringele) sînt delimitate de un epiteliu stratificat pavimentos. (Fig. 352). Peretele lor poate conţine un abundent ţesut limfoid. În cazurile cînd comunică cu suprafaţa tegumentelor sub forma unei fistule branhiale, suprainfecţia adăugată poate duce

la necroza mai mult sau mai puţin marcată a epiteliului. Foarte rar resturile arcurilor branhiale se pot maligniza, în special la femei, ducînd la apariţia unei tumori foarte dure localizate lîngă bifurcaţia carotidei, infiltrînd ţesuturile învecinate şi avînd aspectul microscopic al unui carcinom spinocelular cu cheratinizare redusă şi formare de perle epiteliale.

Chisturile menţionate nu trebuie confundate cu limfangiomul chistic care poate apare în regiunea anterioară a gîtului pe seama dilatării cavernoase a elementelor constitutive ale unui limfangiom. Se întîlneşte de obicei la copii mici, de multe ori e aparent de la naştere şi poate dispare în mod spontan după mai multe episoade inflamatorii care duc probabil la obstruarea ectaziilor limfatice. Cînd atinge anumite dimensiuni se numeşte şi higrom chistic.

Indiferent de natura şi conţinutul lor, chisturile — fie branhiale, hematice, cervicale, tiroidiene etc. — se deosebesc clinic de ganglioni prin următoarele caractere: consistenţa lor este elastică, de o duritate care depinde de tensiunea sub care se găseşte lichidul din interior; suprafaţa lor este netă, bine delimitată şi nu aderă de ţesuturile din jur. Chisturile sînt de obicei unice, de cele mai multe ori au o formă alungită, ovalară, destul de uşor mobilizabilă. Membrana înconjurătoare a chisturilor, mai subţire sau mai groasă, nu opune rezistenţă la puncţie şi imediat după ce a fost străpunsă dă senzaţia de gol.

Lichidul conţinut de aceste chisturi se prezintă sub diferite aspecte: rareori clar, de obicei, este tulbure, opalescent sau puriform, alteori sanguinolent, de culoare brună sau roşietică (sînge hemolizat), mai mult sau mai puţin vîscos (chisturi tiroidiene hematice). Conţinutul purulent sau cazeos permite supoziţia de abces rece sau de proces de necroză într-o metastază ganglionară canceroasă. Spre deosebire de adenitele supurate microbiene care dau un abces cald, cu multe polinucleare lizate şi cu un conţinut bacterian, lichidul purulent din chist, exceptînd suprainfecţia, este aseptic. Modificarea conţinutului chisturilor se face, de obicei, sub acţiunea infecţiilor din vecinătate care, de multe ori, determină creşterea în volum a chisturilor preexistente. Aceasta nu înseamnă că în mod obligatoriu lichidul purulent trebuie să conţină şi microbi. O altă cauză care schimbă caracterul lichidului chistic este hemoragia, mai frecventă în chisturile tiroidiene.

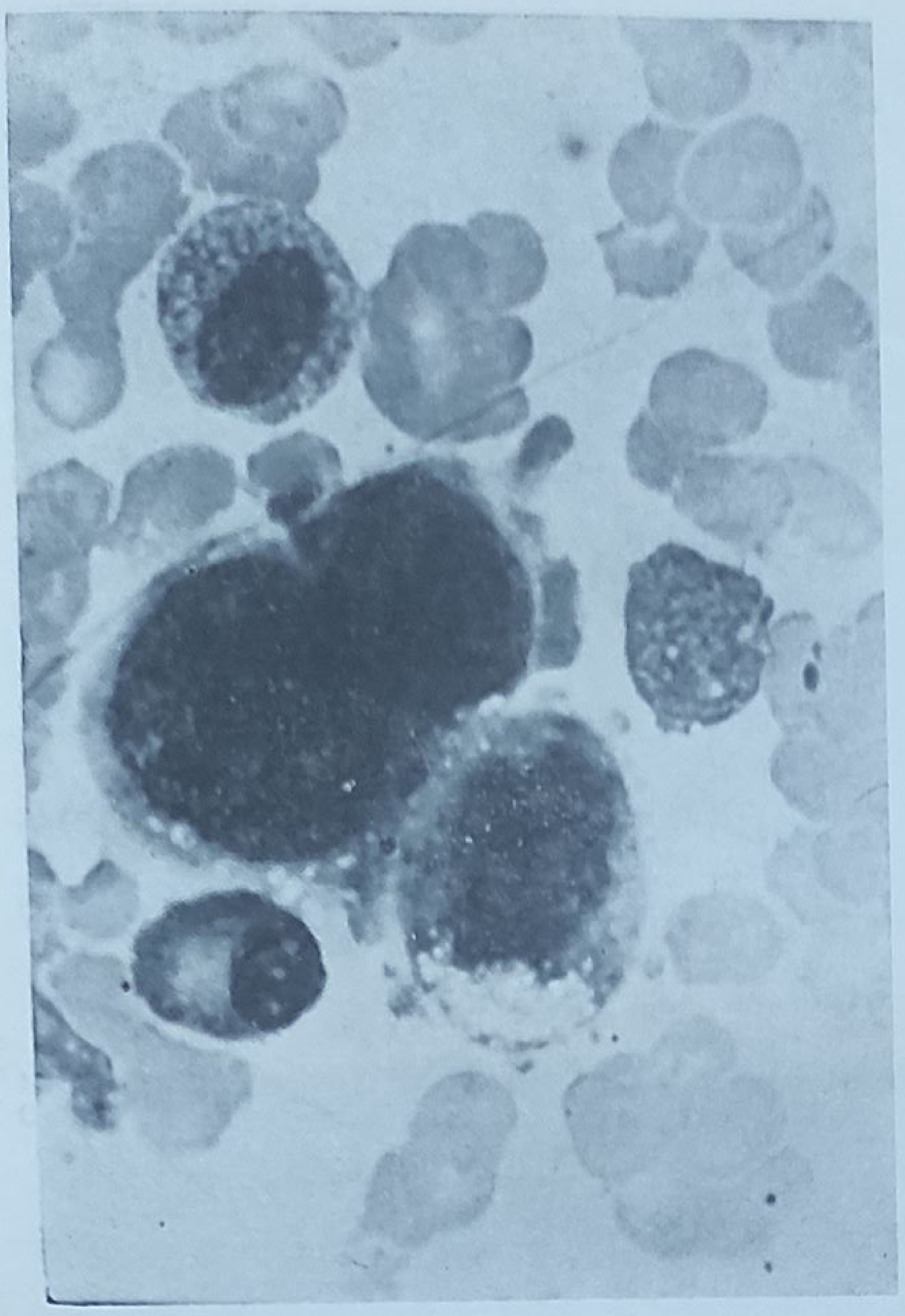
Există o foarte strînsă legătură embrionară între timus, glandele salivare (parotidă), formaţiunile epiteliale tubotimpanice şi amigdale, toate dezvoltate din arcurile branhiale. Aşa se explică de ce, în unii ganglioni hipertrofiaţi, se vor găsi incluziuni epiteliale fără să fie vorba de o metastază de carcinom şi de ce, în pereţii diferitelor chiste, vom găsi ţesut limfatic chiar cu persistenţa centrilor germinativi. Amestecul de ţesut limfoid cu cel epitelial dovedeşte originea comună din endodermul branhial.

Citologia formaţiunilor chistice, cînd lichidul nu a ajuns să se modifice sub influenţa infecţiilor din vecinătate sau a hemoragiilor, permite să deosebim celule epiteliale de tip pavimentos (Fig. 353, 354, 355) sau de tip glandular (Fig. 356, 357). Odată ce lichidul devine tulbure, puriform, celulele epiteliale devin foarte rare şi se identifică cu greu. Frotiul conţine polinucleare neutrofile intacte sau aflate în diferite faze de citoliză şi celule epiteliale clare sau spumoase mari. În unele din acestea din urmă, se mai poate observa foarte vag citoplasma, care mai conţine mici grunji palizi sau acidofili (Fig. 357). În altele apare numai nucleul mic, central, cu conturul neclar, înconjurat la distanţă de membrana celulei lipsită complet de citoplasmă (Fig. 356). Celulele pavimentoase formează placarde întinse constituite din celule cu nucleii mici, rotunzi sau uşor ovalari, cu cromatina omogenă în citoplasmă abundentă, slab bazofilă, rotundă, ovalară, poliedrică (Fig. 353, 354). Aceste celule sînt plate, au o structură foarte delicată şi din această cauză sînt pliabile, apar pe frotiuri ca nişte frunze sau plicuri răsfrînte. Probabil că aceasta se petrece în celulele îmbătrînite deoarece, majoritatea, sînt lipsite de nucleu (Fig. 355). În chisturile hematice domină macrofagele, încărcate cu pigment sanguin, iar în chisturile tiroidiene întîlnim celule glandulare şi fagocite de tip tiroidian.

Chisturile tiroidiene se dezvoltă la nivelul resturilor canalului tireoglos. De foarte multe ori însă degenerescenţa chistică are loc în ganglionii cervicali în care s-au produs metastazele adenoamelor tiroidiene. Şi după cum am mai spus, în astfel de chiste hemoragiile sînt foarte frecvente. Alături de fagocite încărcate cu pigment sanguin şi celule foliculare epiteliale de tip tiroidian, se întîlnesc adeseori şi limfocite.

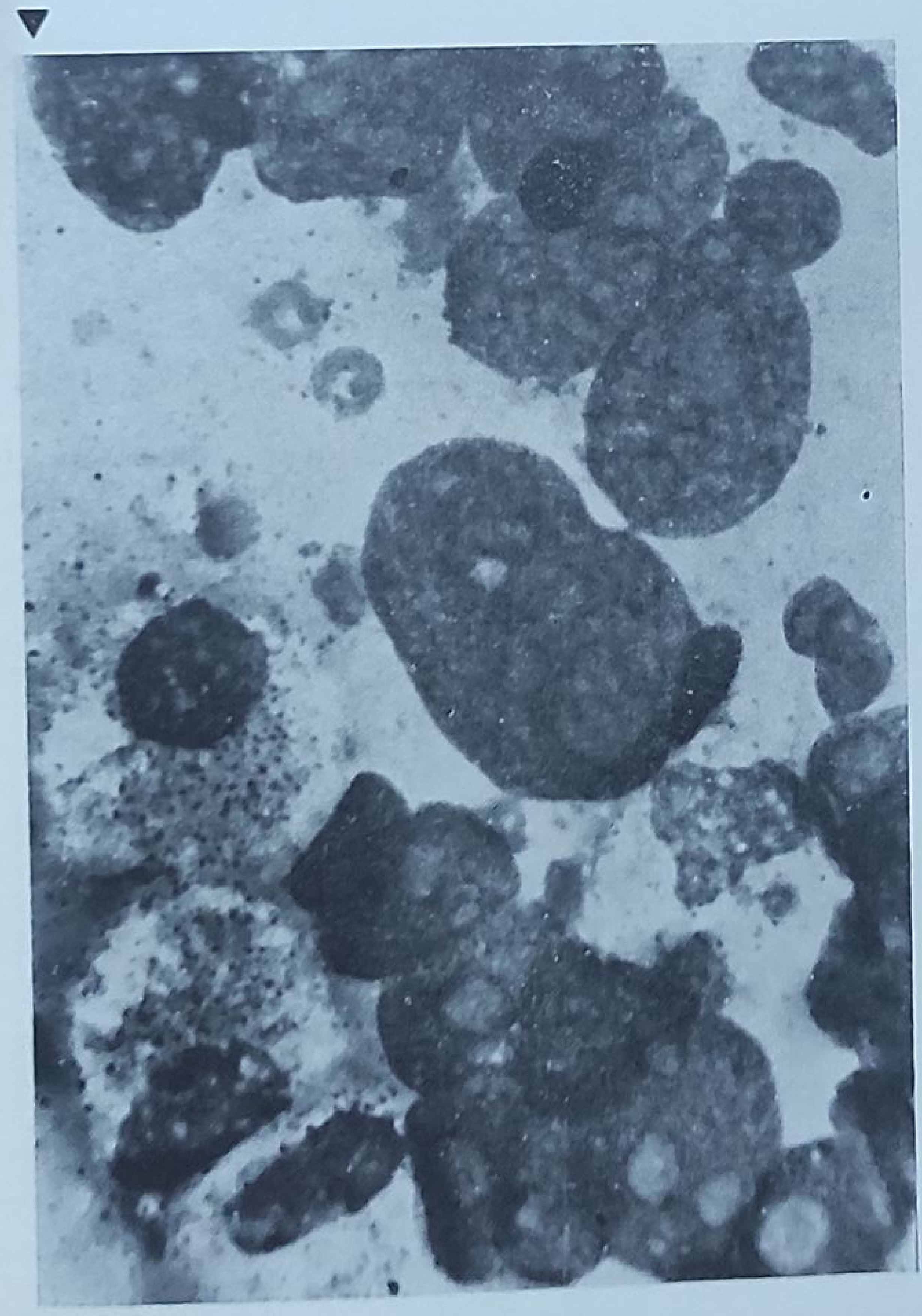
Alte formaţiuni benigne

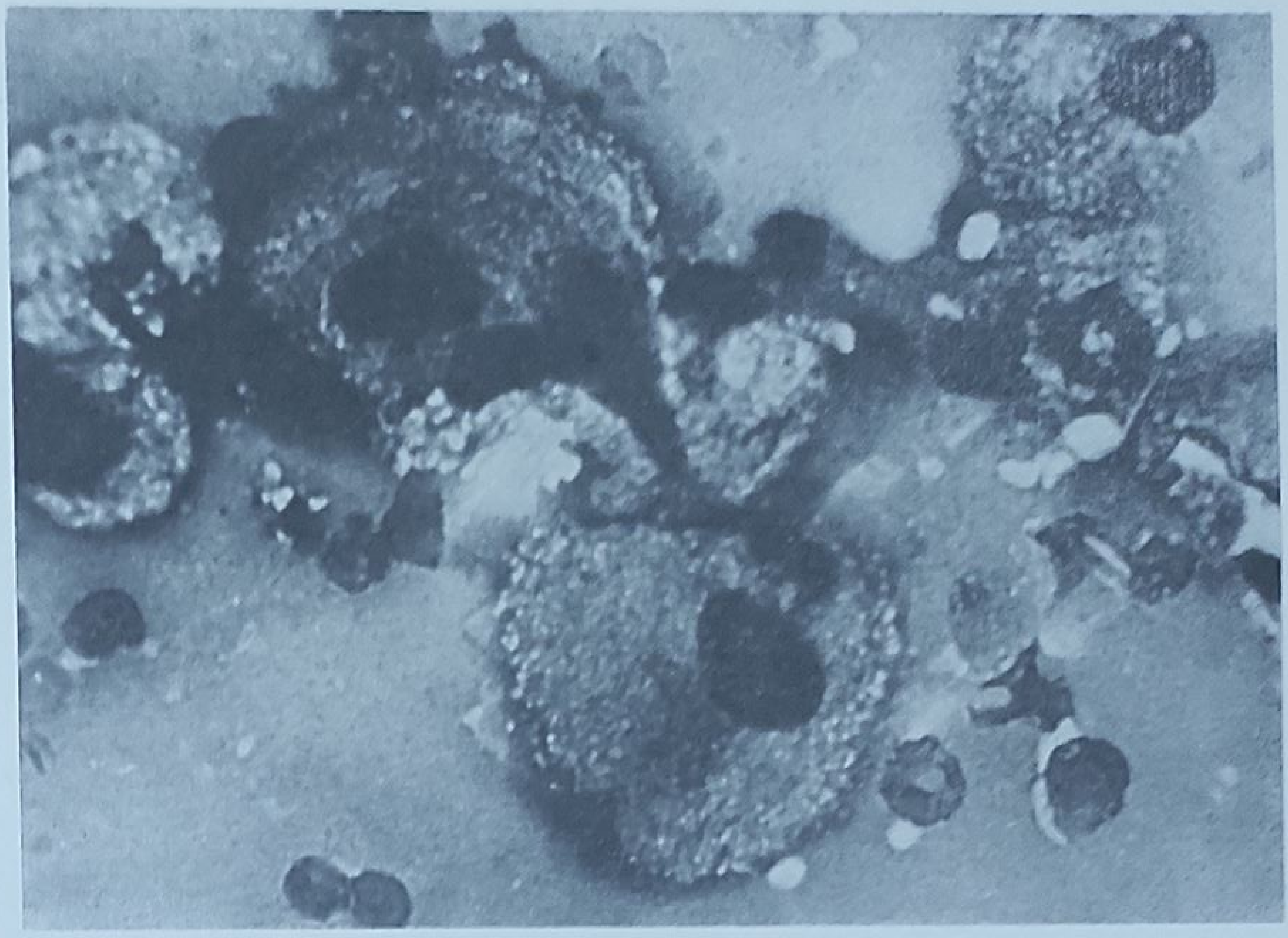
Aspectul caracteristic microscopic al unei tumori de *corpuscul carotidian* (feocromocitom, paragangliom) permite cu uşurinţă diagnosticul microscopic al unui nodul considerat, clinic, ca o adenopatie. Leziunea apare ca o tumoare bine delimitată, de consistenţă fermă, situată la nivelul bifurcării carotidei pe care o poate cuprinde. La microscop se observă celule poligonale sau ovoide, dispuse în jurul unor spaţii vasculare. Nucleii foarte mari uneori sugerează o capacitate de evoluţie malignă care este însă excepţională. Reacţia cromafină este



▲
FIG. 313 Cancer de buză. Celule tumorale, plasmocit, eozinocit.

FIG. 314 Cancer de rinofaringe. Celule tumorale și celule macrofage.
▼





▲
FIG. 315 Cancer de rinofaringe. Celule tumorale spumoase sau reticulare degenerate.

FIG. 316 Cancer origină necunoscută. Mitoză atipică, poliploidă.
▼

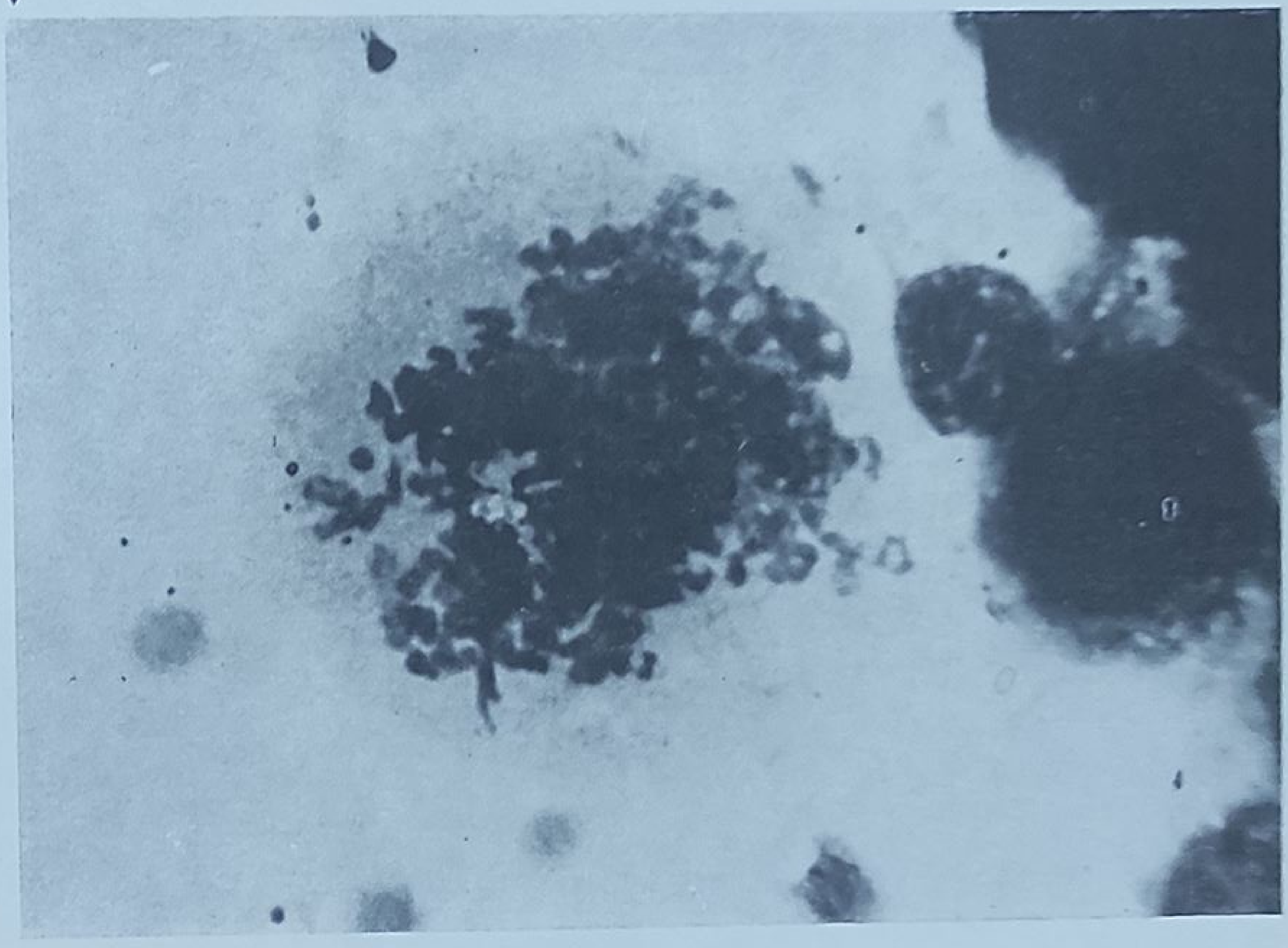
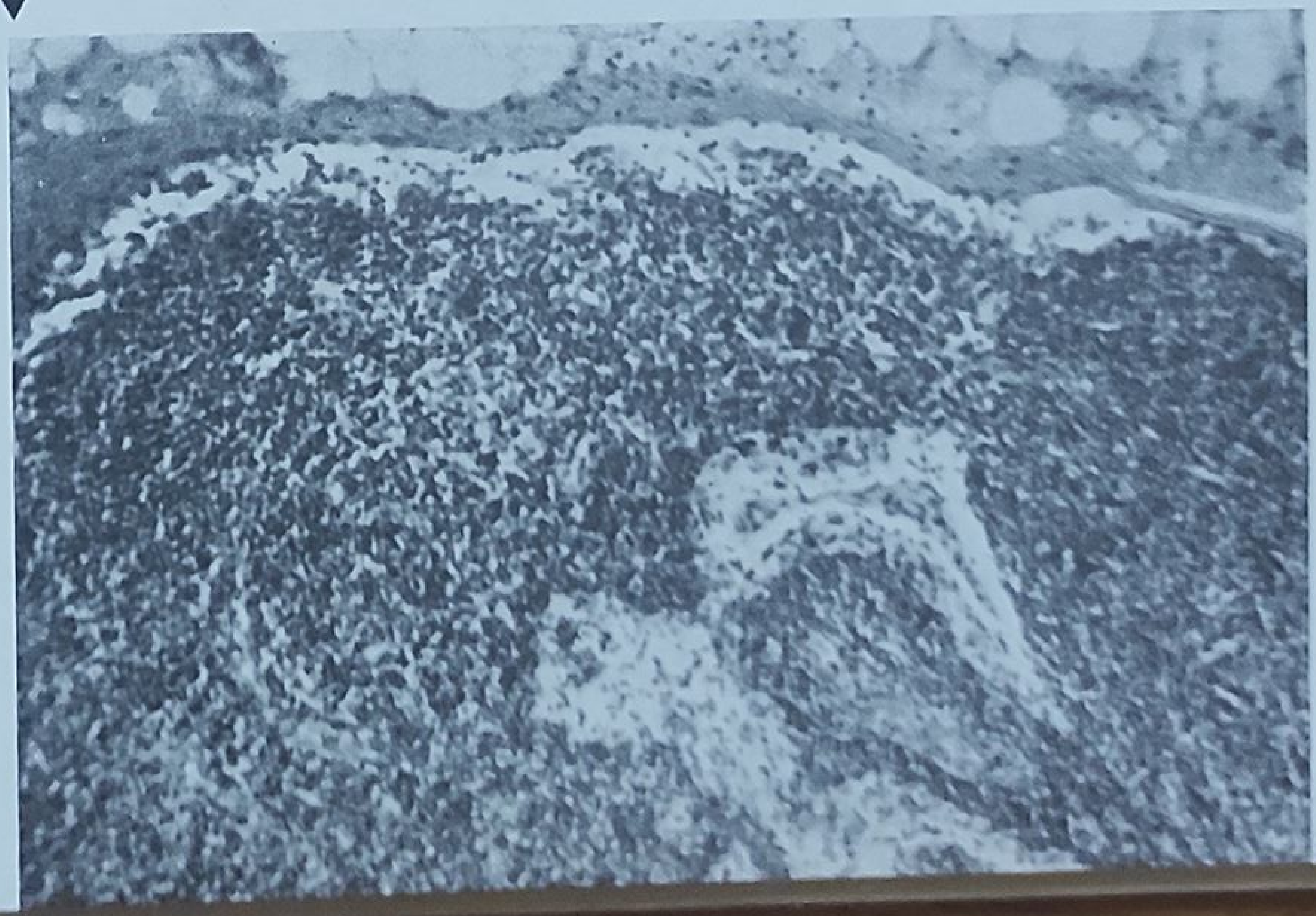
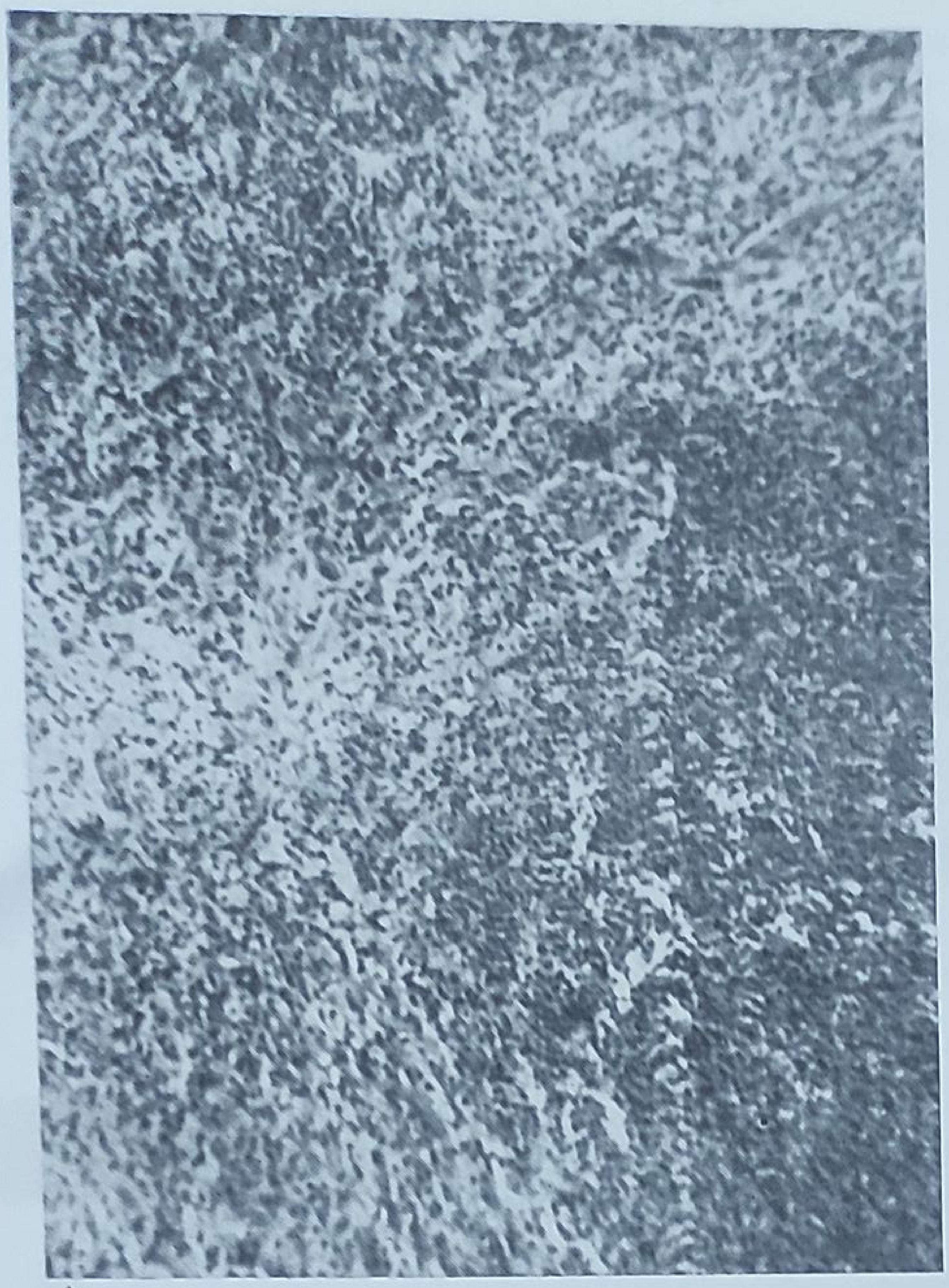


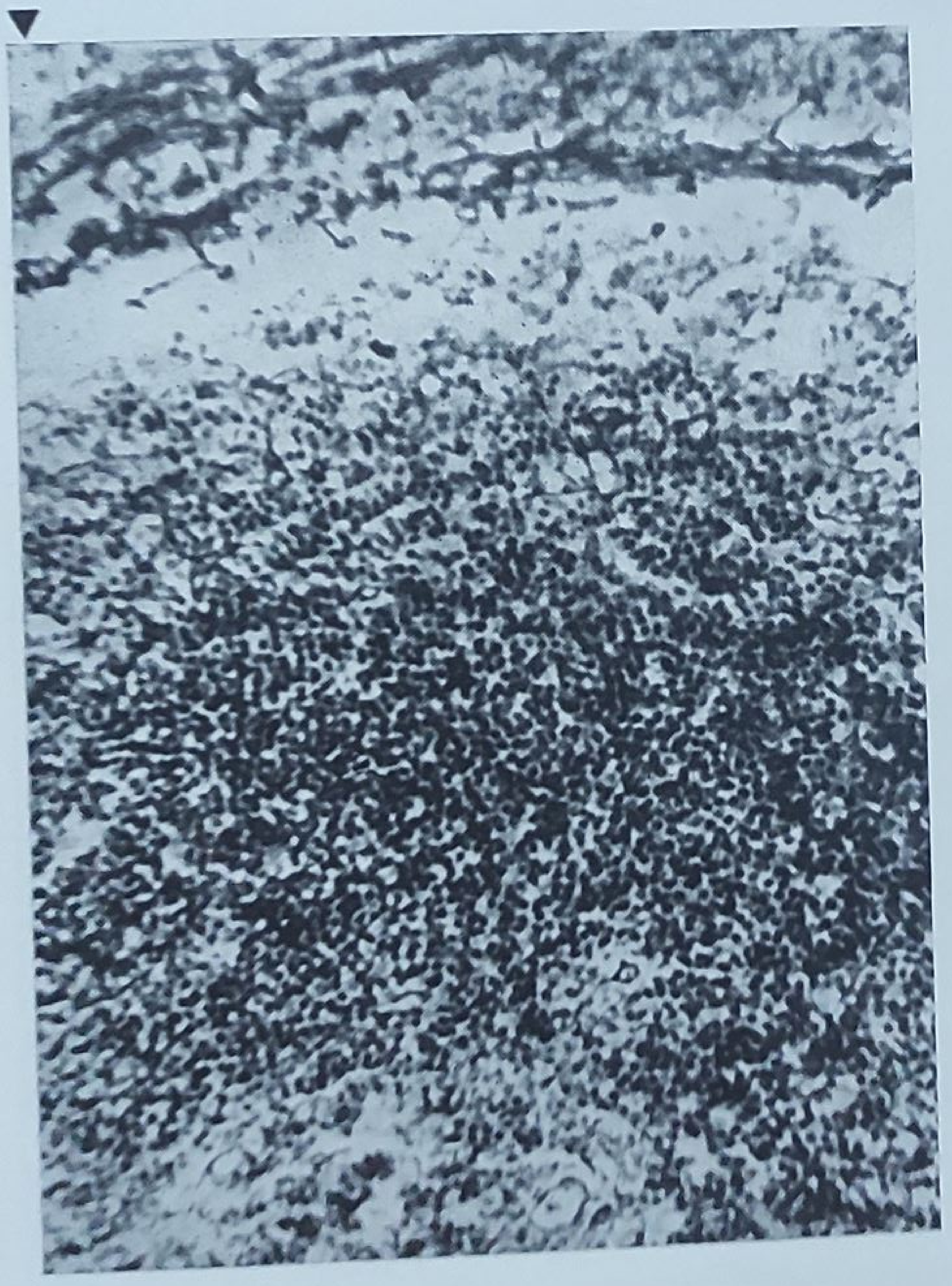
FIG. 317 Ganglion axilar cu reduse modificări de histiocitoză sinusală. H–E, 8×10
▼

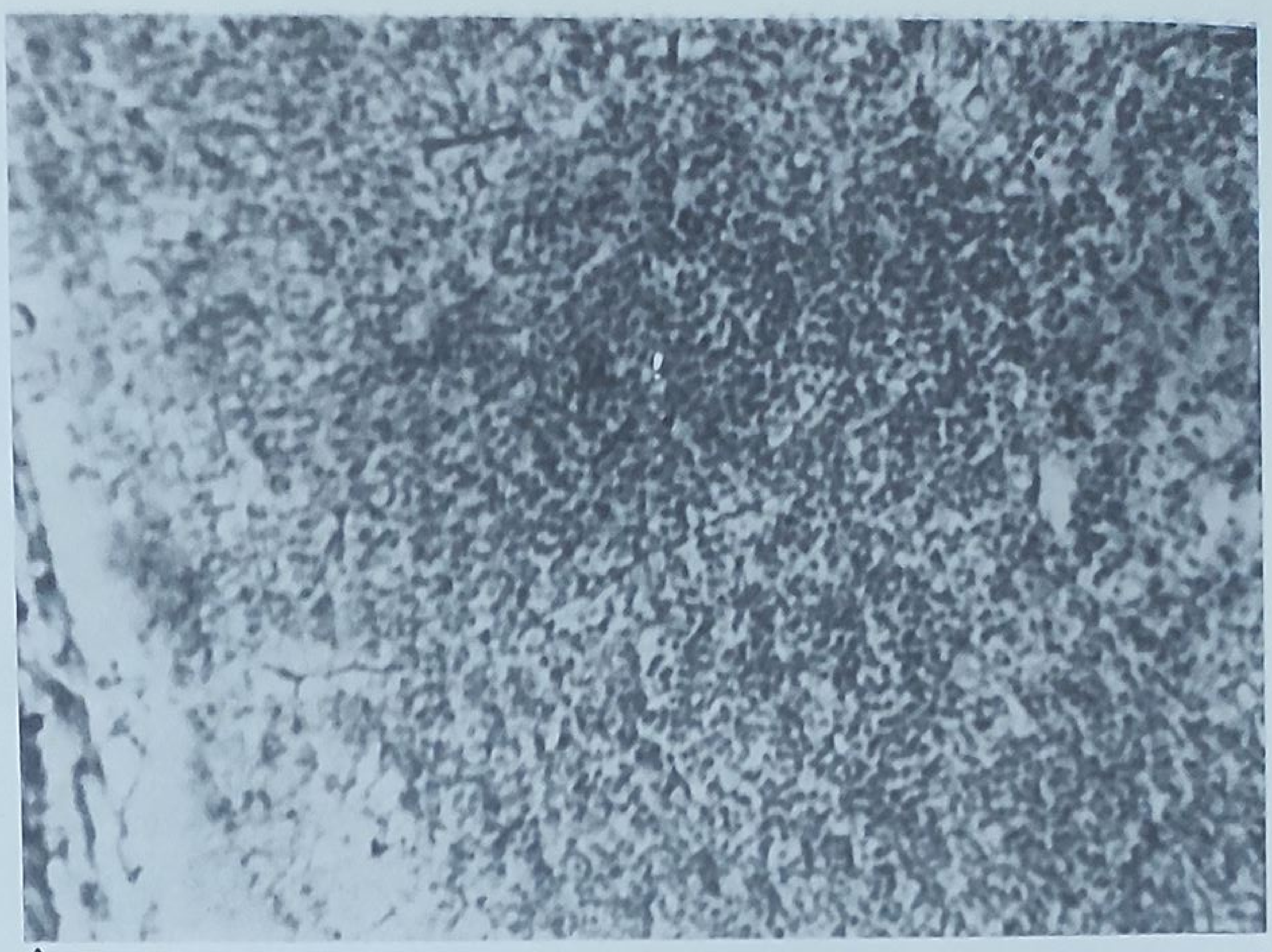




▲
FIG. 318 Exprimate modificări de histiocitoză sinusală într-un ganglion axilar. H—E, 8×10

FIG. 319 Zonă paracorticală puţin evidentă între corticală şi modulară. H—E, 8×10
▼





▲
FIG. 320 Zonă paracorticală hipertrofiată. H—E, 8×10

FIG. 321 Ganglion cu numeroase mastocite tinere cu granulaţii pozitive la albastru alcian. Color. Spicer-Balogh-Csaba cu albastru alcian-safranină. 20×10
▼

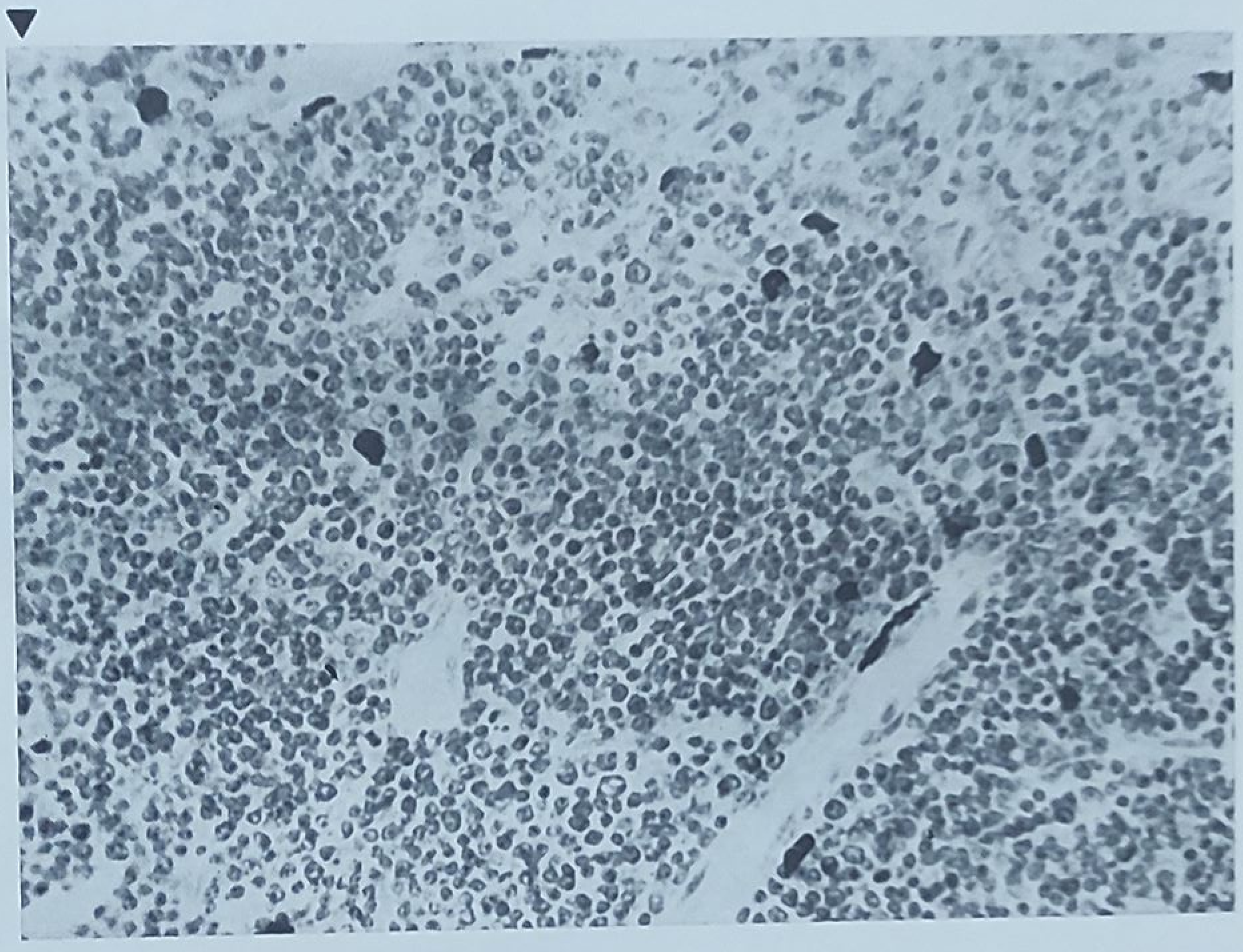
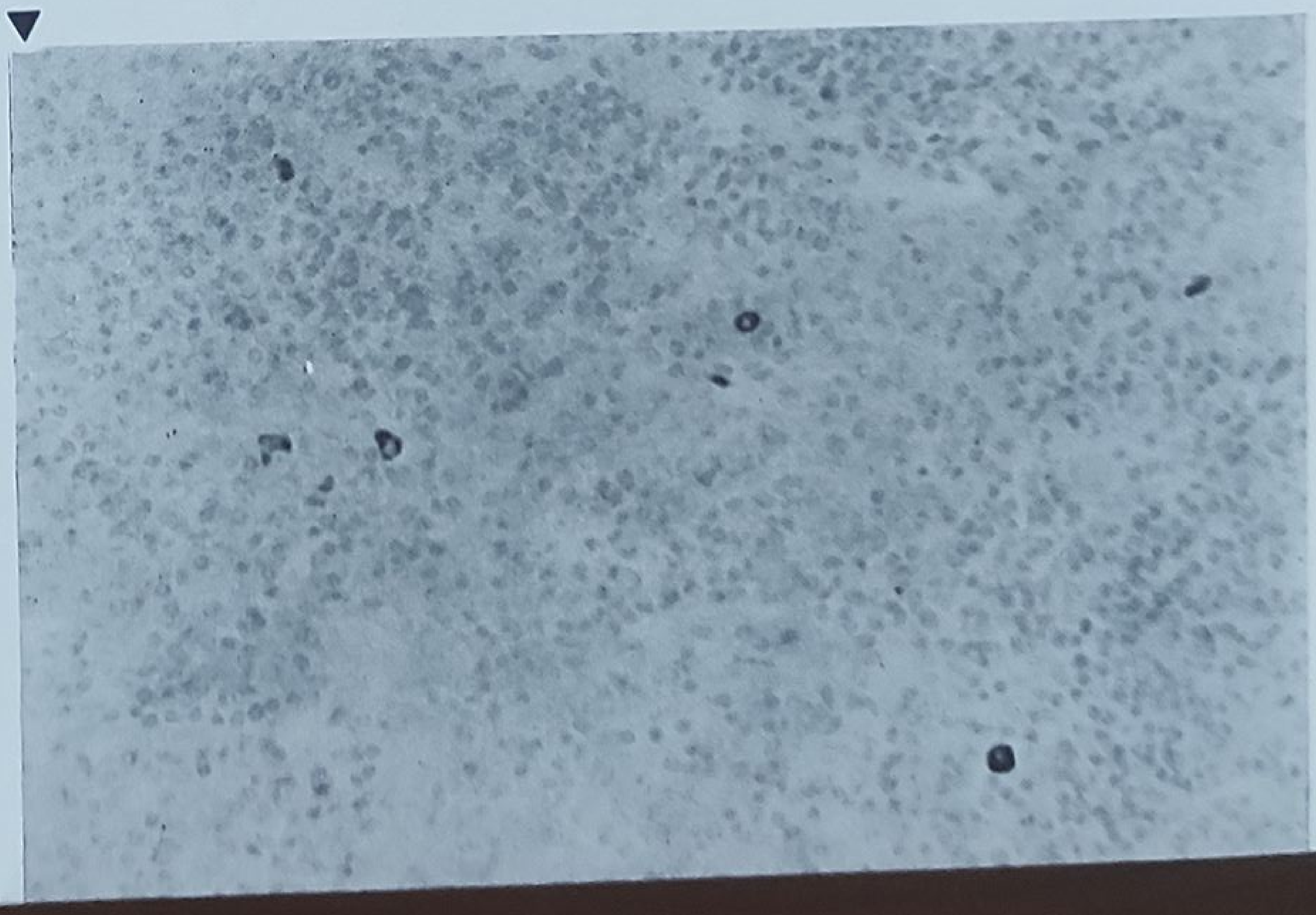
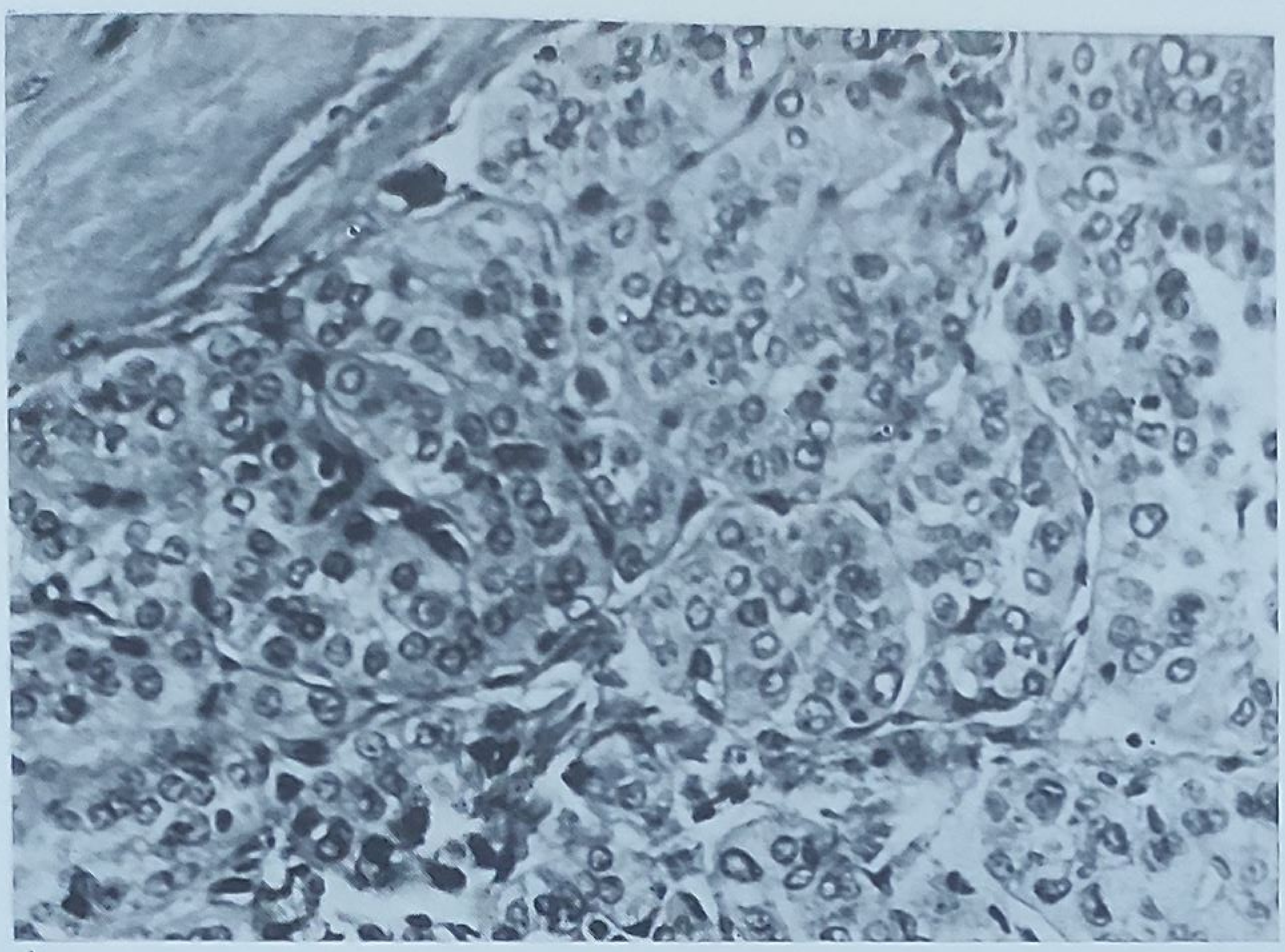
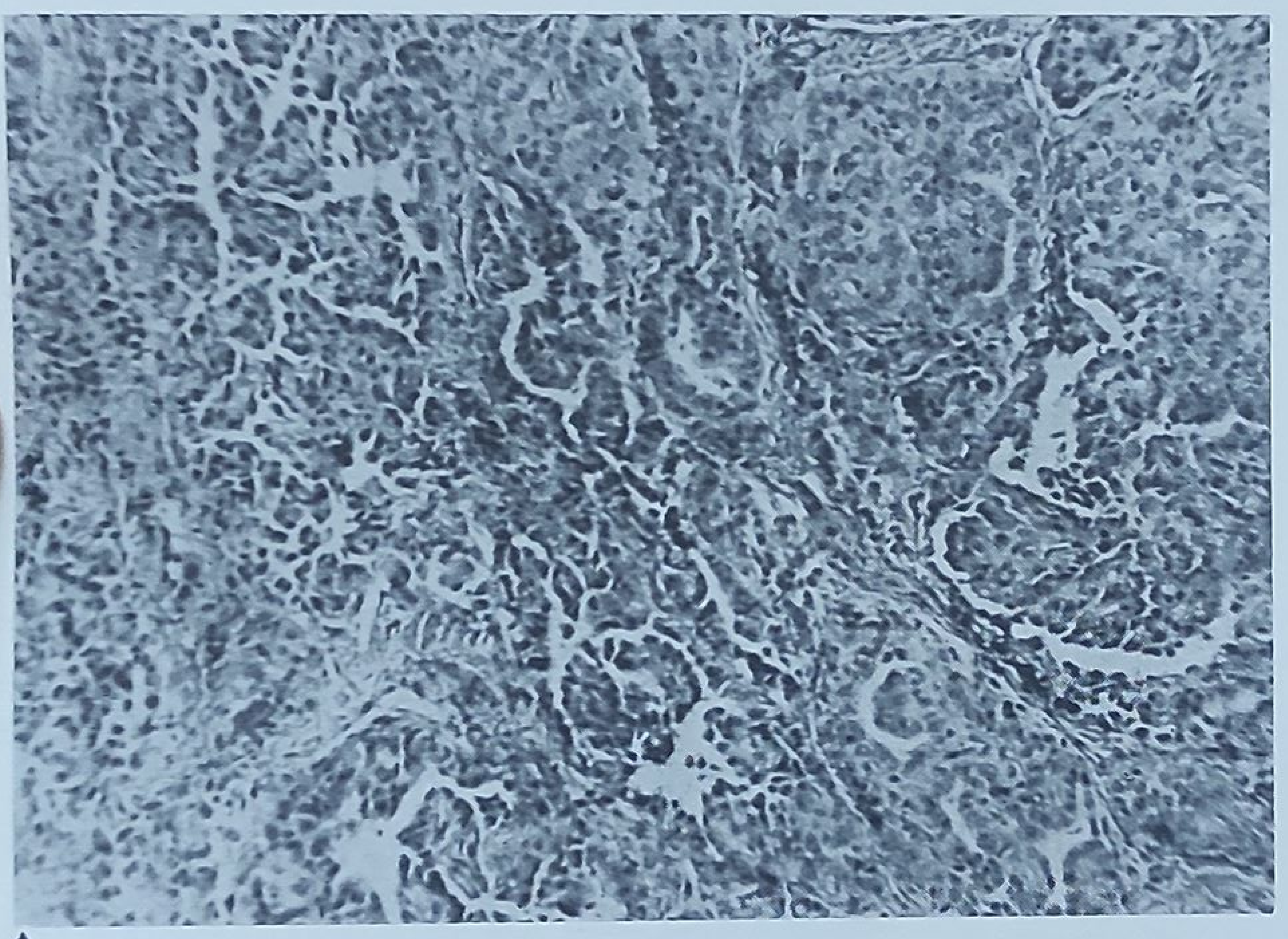


FIG. 322 Ganglion cu rare mastocite predominant de tip matur, cu granulaţii safraninofile. Color. Spicer-Balogh-Csaba. 20×10.
▼



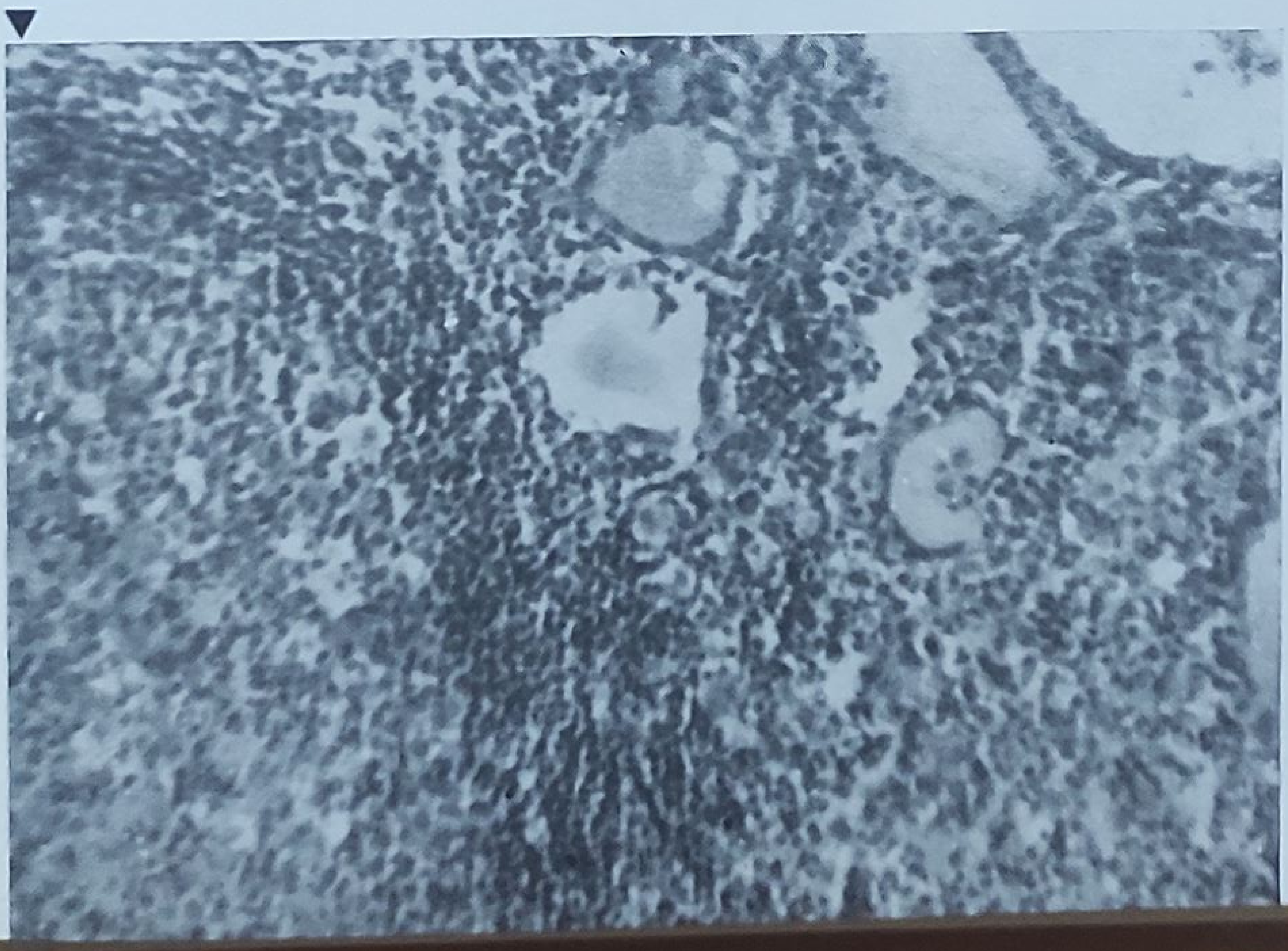


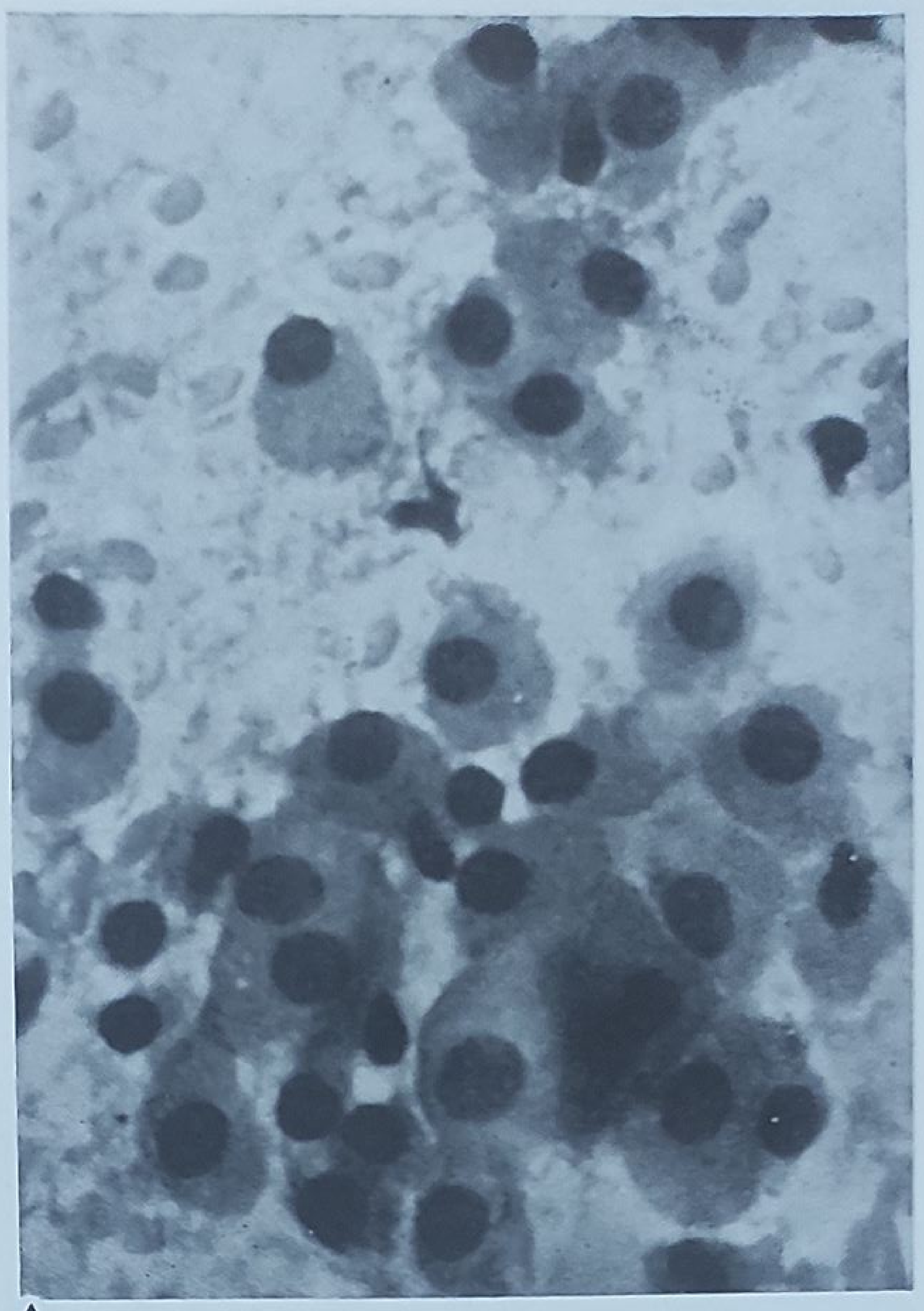
▲
FIG. 323 Adenocarcinom tiroidian. H—E, 20×10



▲
FIG. 324 Adenocarcinom tiroidian cu zone masive nediferențiate. H—E, 8×10

FIG. 325 Tiroidită limfomatoasă Hashimoto. H—E, 8×10
▼

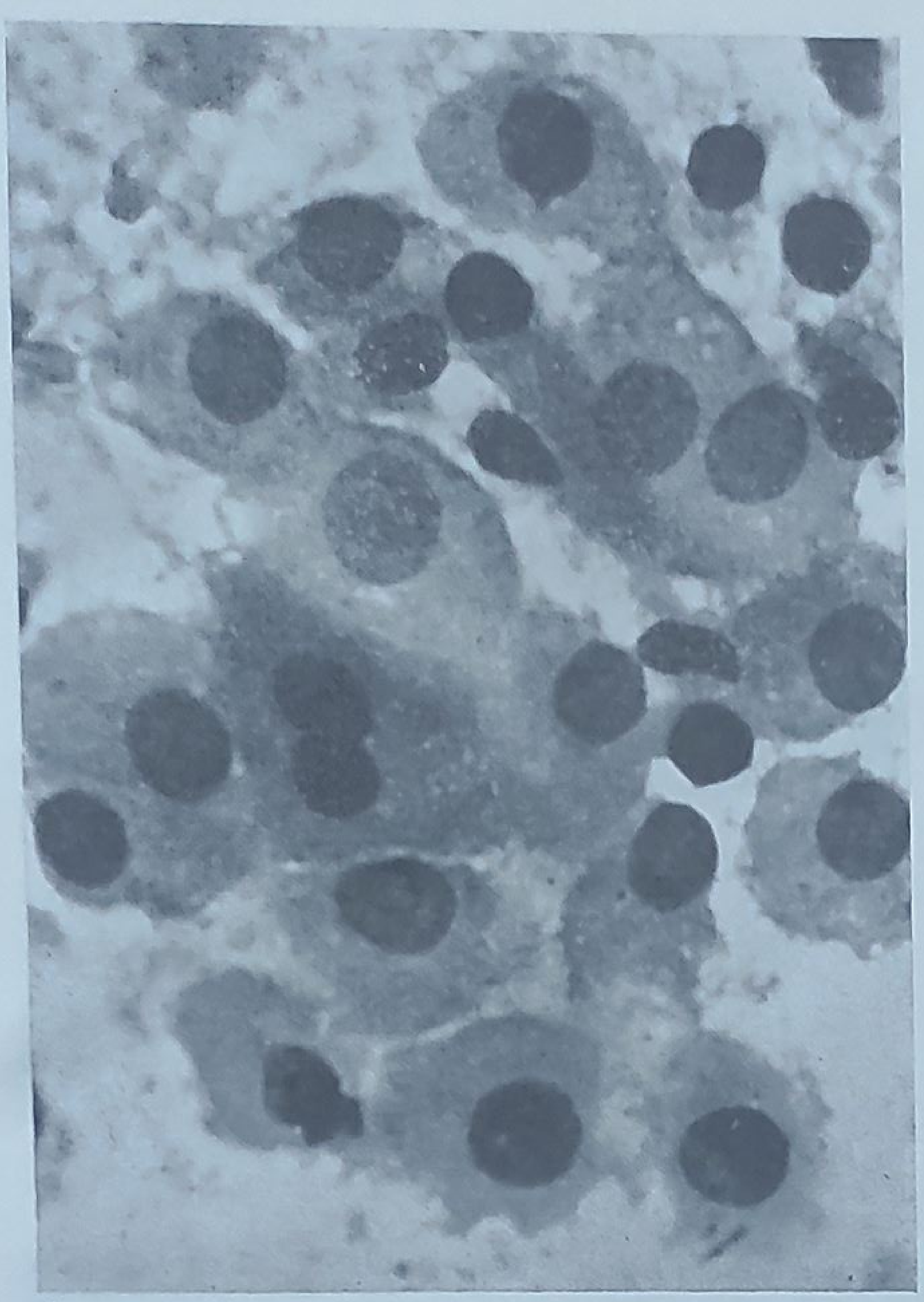




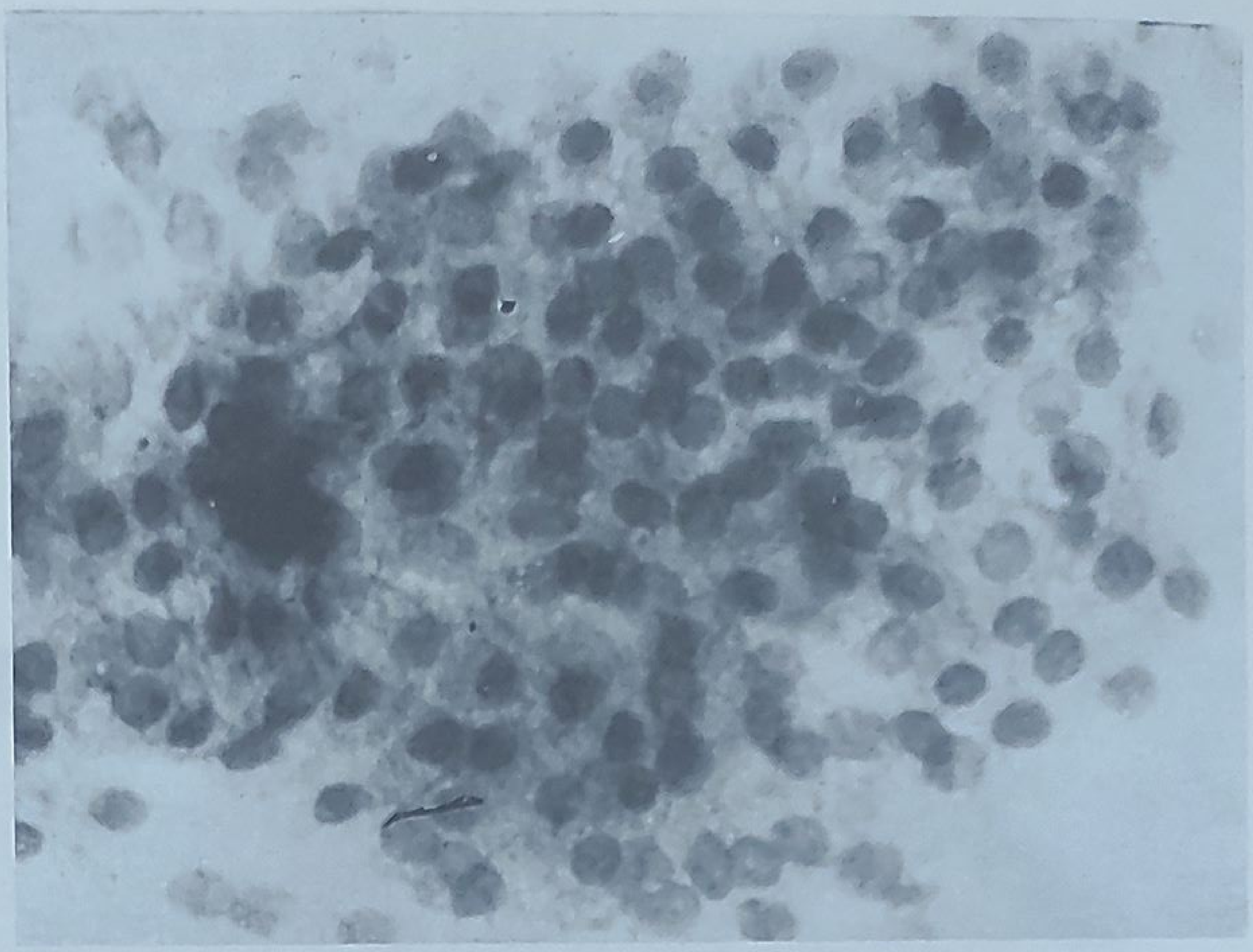
▲
FIG. 326 Tiroidă. Celule epiteliale foliculare normale cu citoplasma omogenă.

FIG. 327 Idem. Celule epiteliale foliculare normale cu citoplasma vacuolară, spumoasă.
▼





▲
FIG. 328 Tiroidă. Celule epiteliale foliculare normale şi celule Hürtle.



▲
FIG. 329 Idem. Fragment de folicul rupt.

FIG. 330 Idem. Formaţiune cu dispoziţia circulară a celulelor. În centru o substanţă amorfă cu granulaţii paravacuolare.
▼

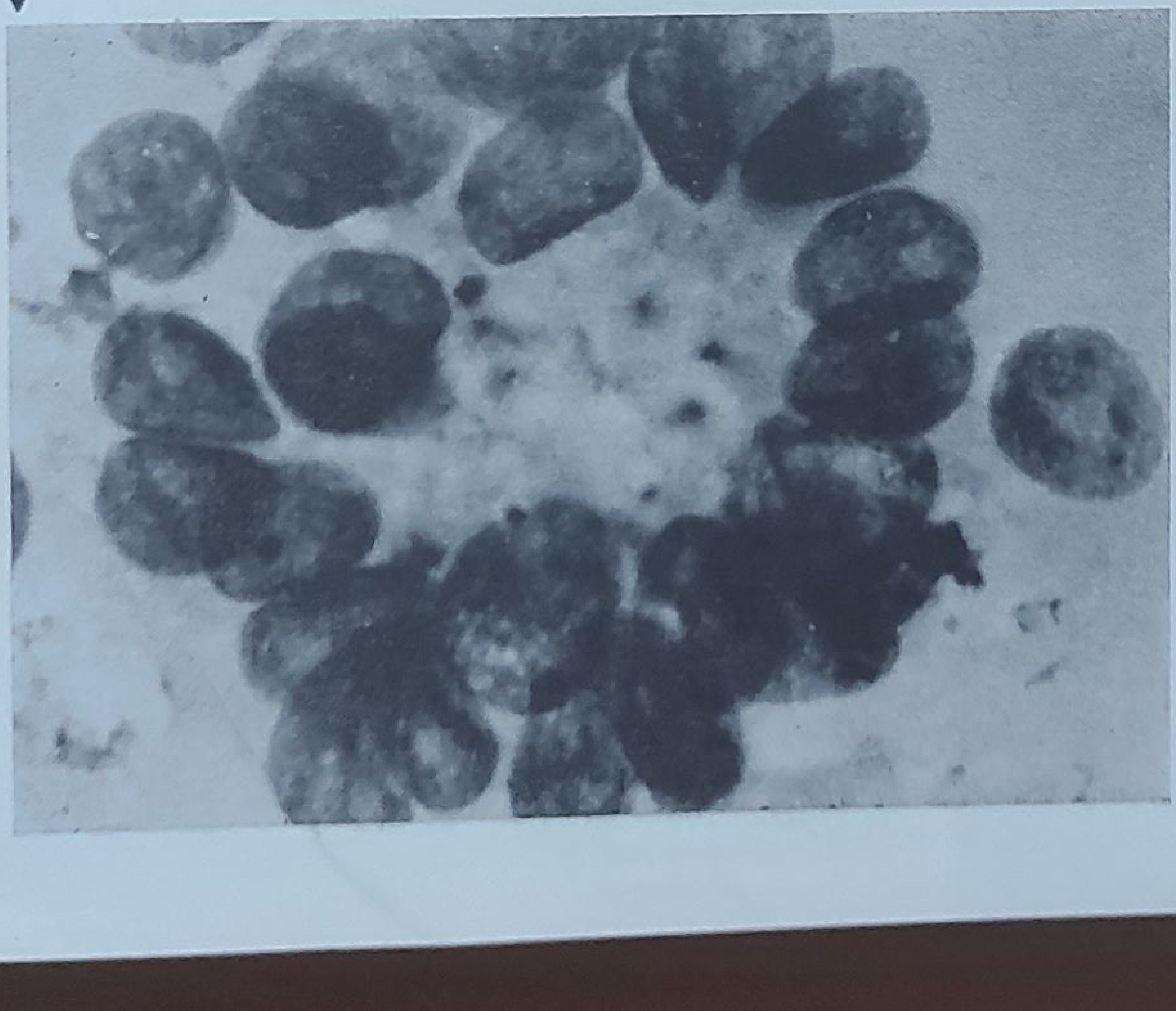
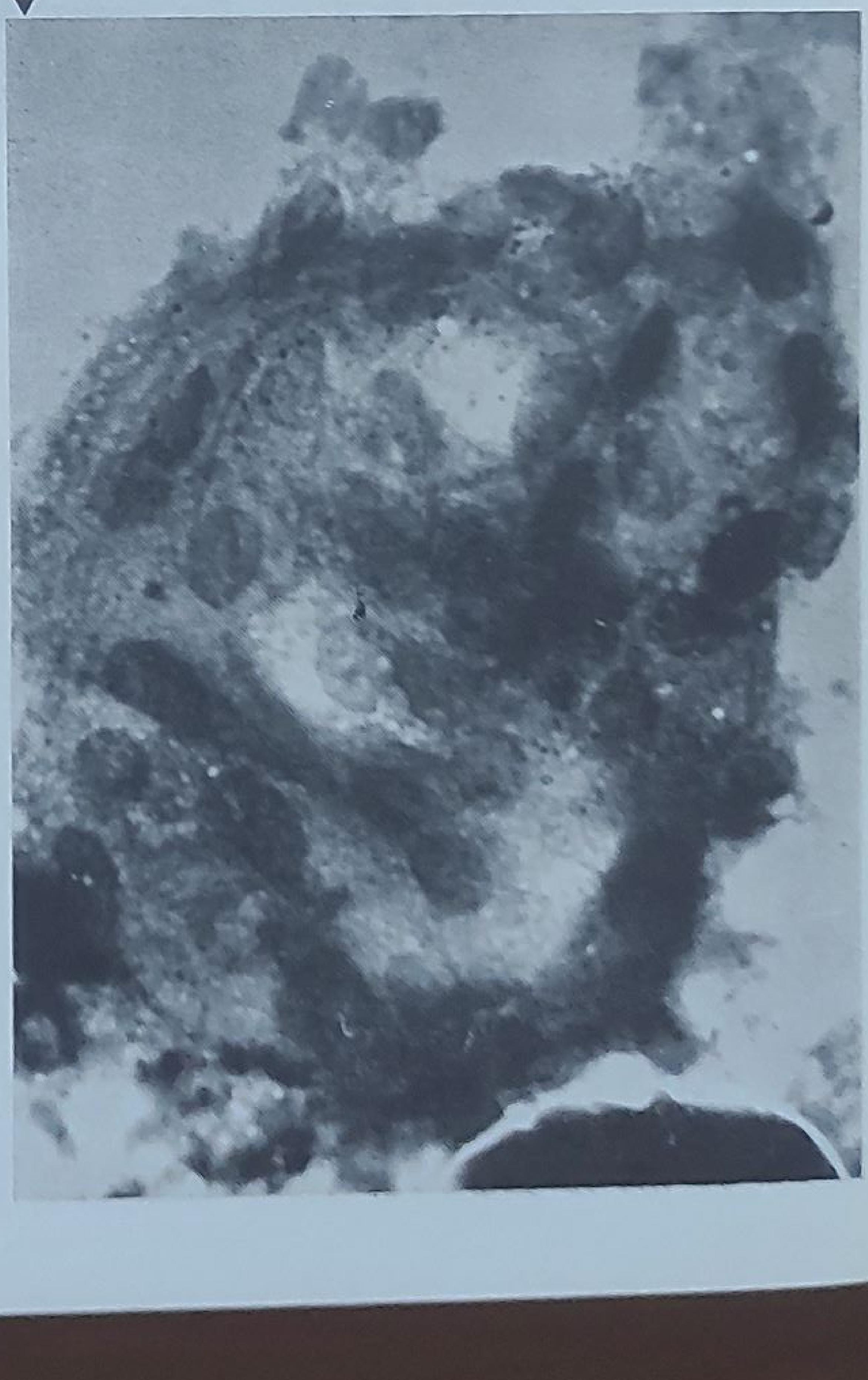
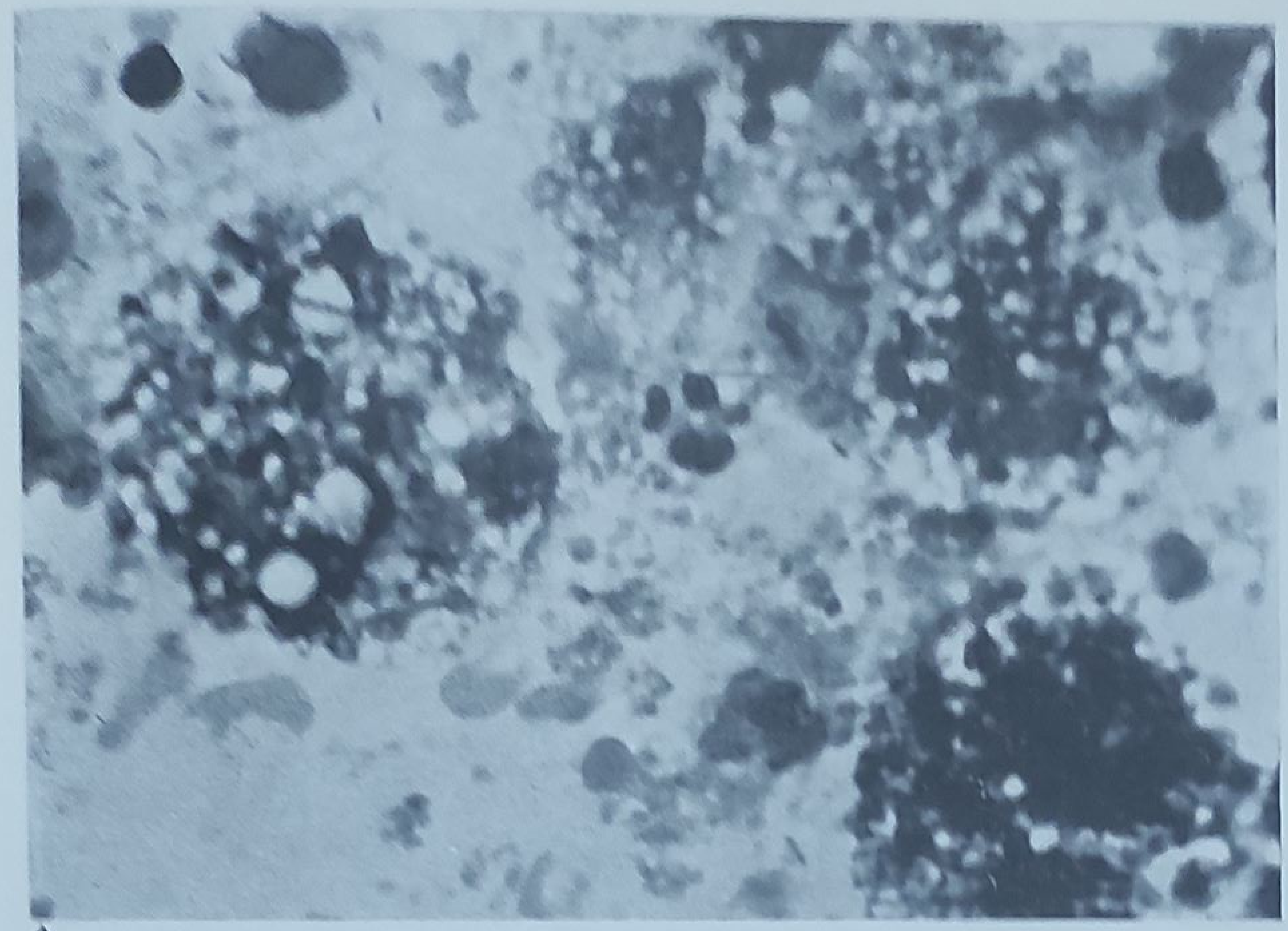


FIG. 331 Idem. Fragment de folicul cu membrana bazală vizibilă.
▼





▲ FIG. 332 Tiroidă. Fagocite de tip tiroidian provenite dintr-un ganglion cu metastază de cancer de tiroidă.

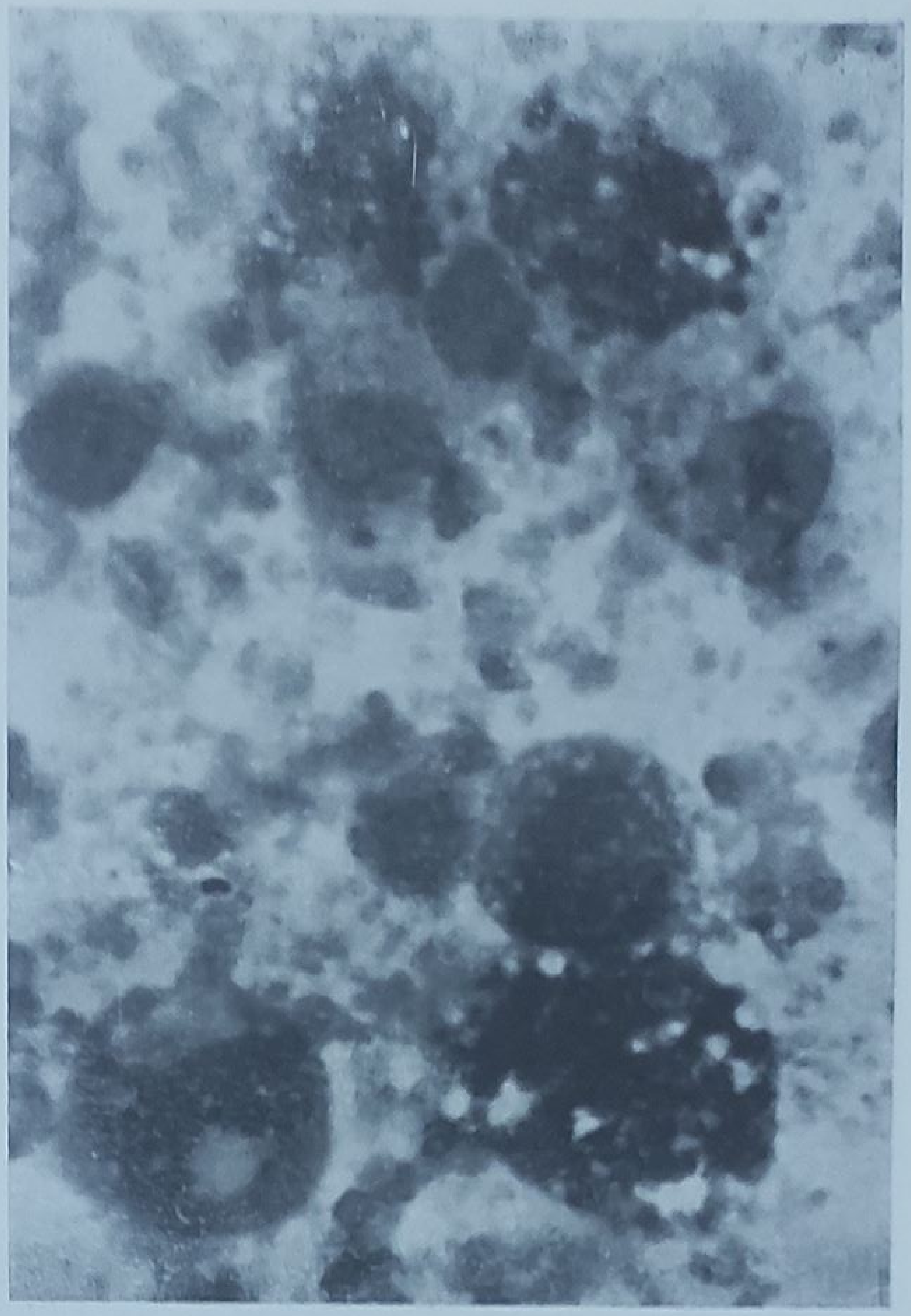
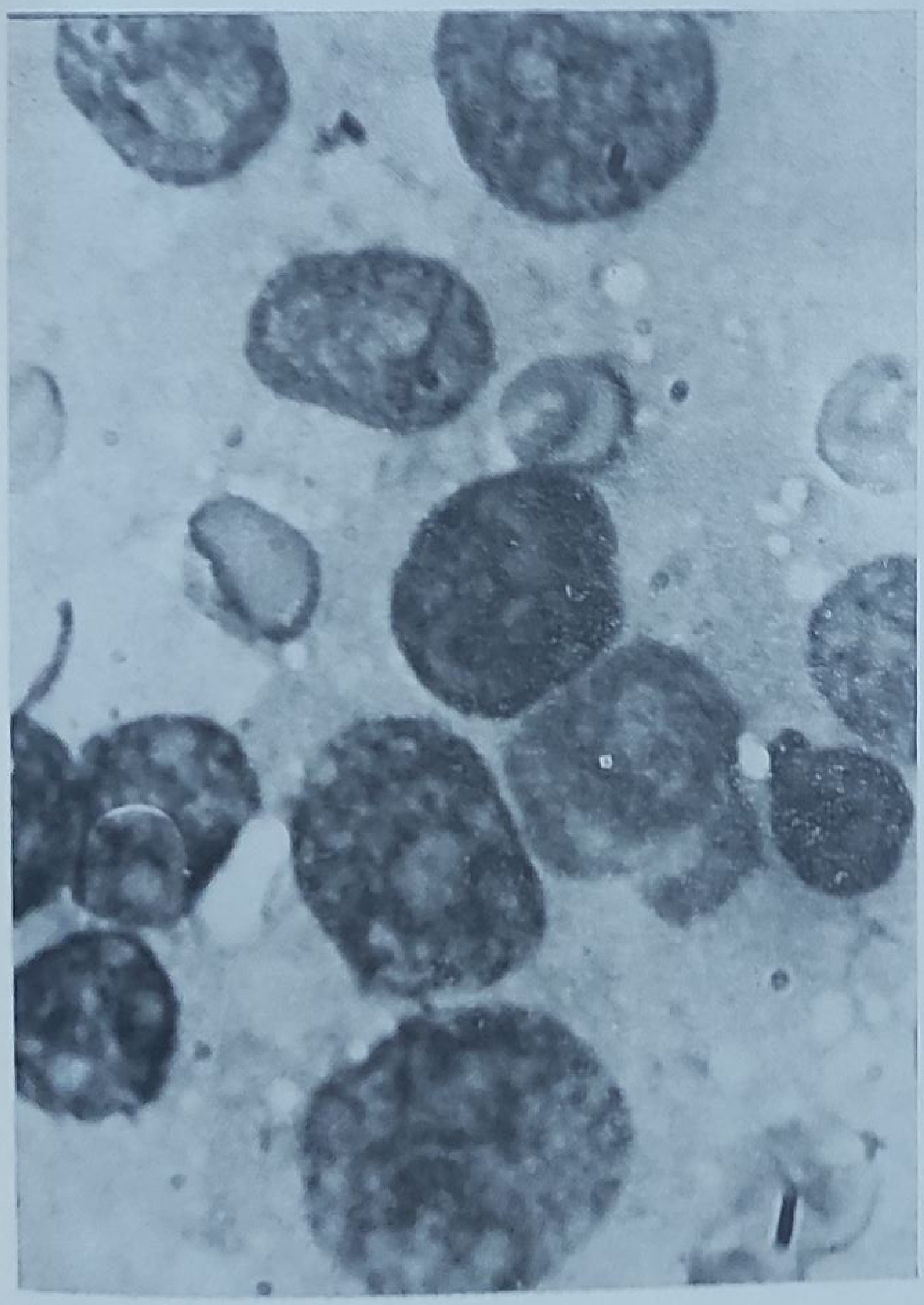
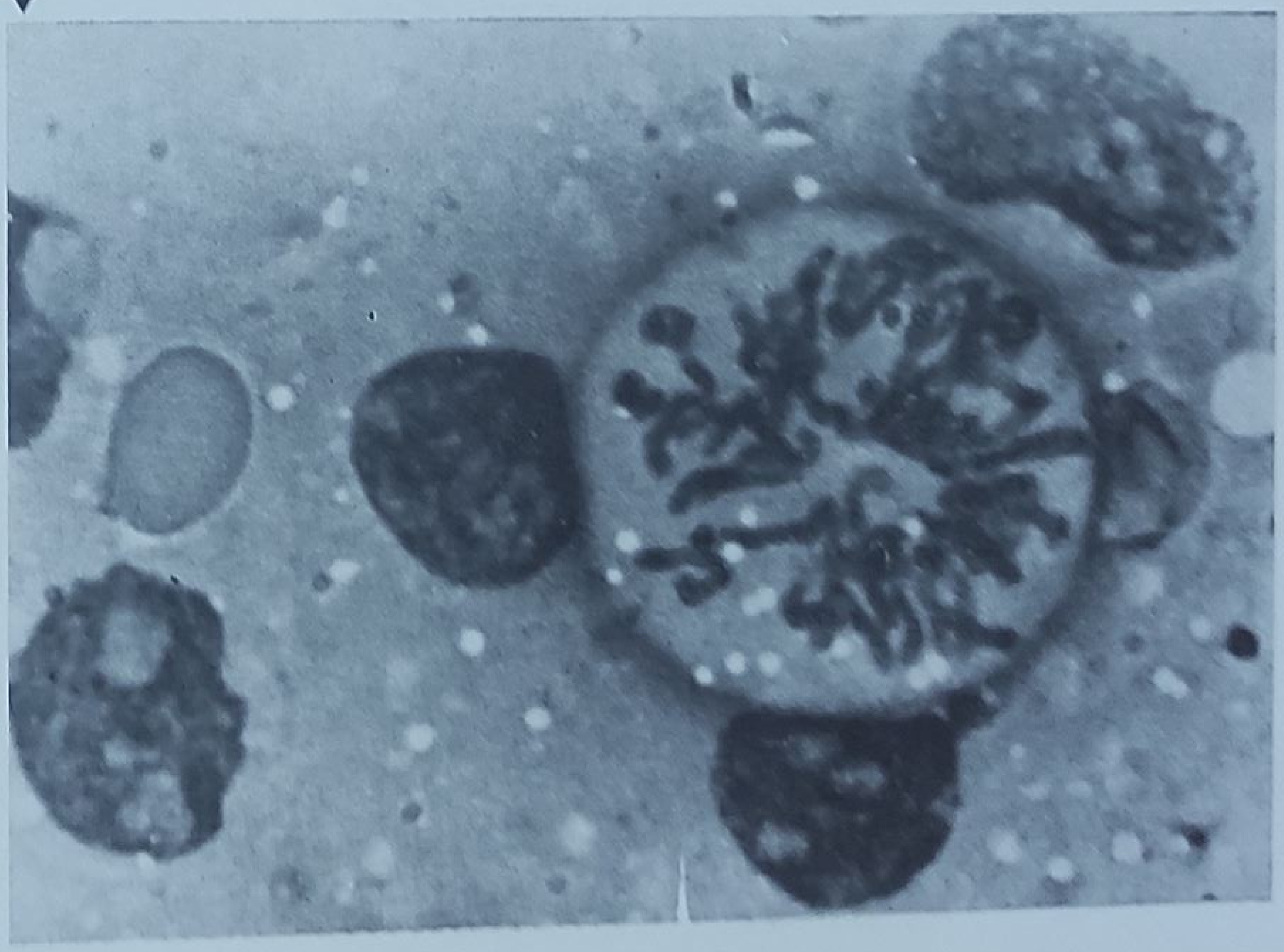


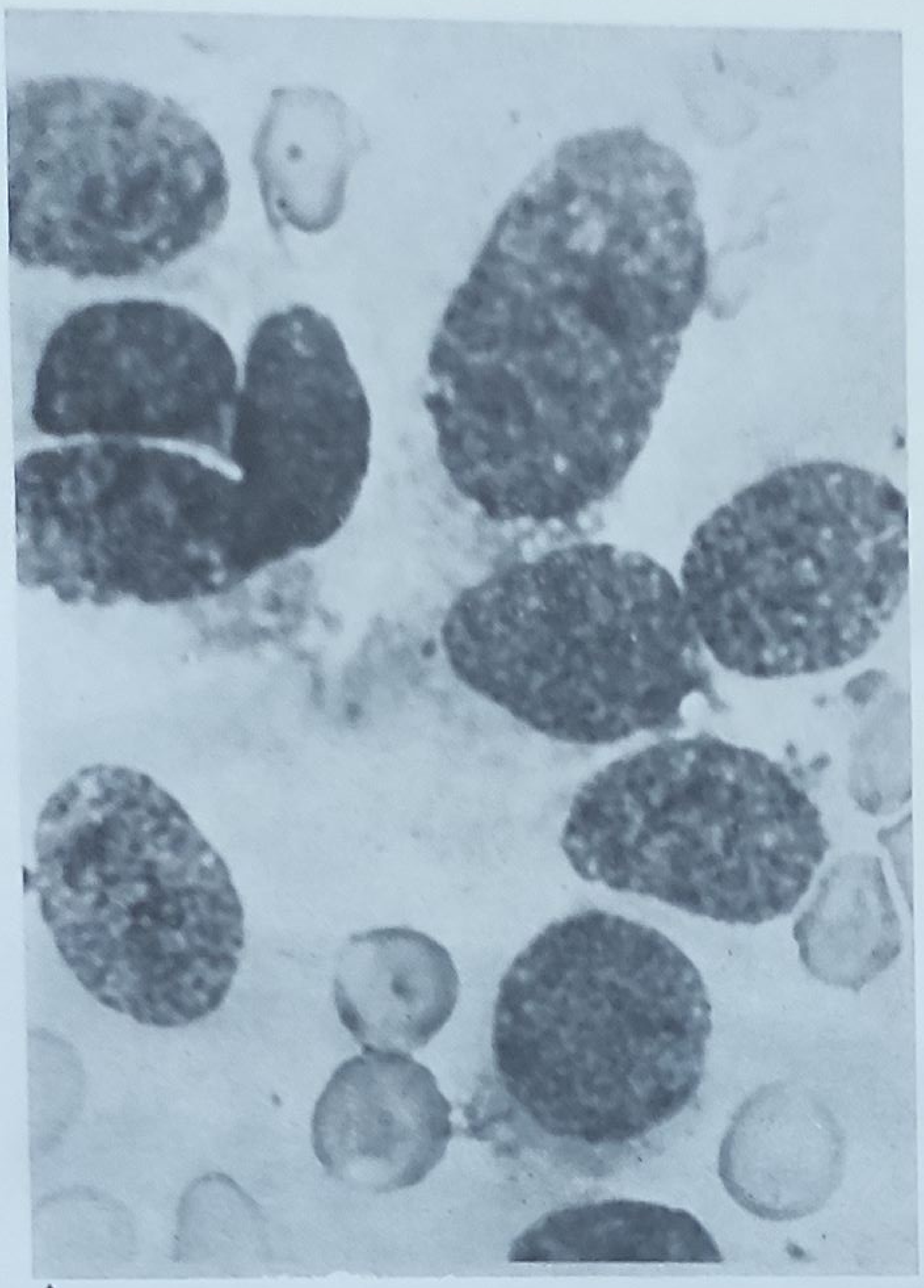
FIG. 333 Idem. Se observă şi celule tumorale şi limfocite. ▶



◀ FIG. 334 Idem. Cancer de tiroidă cu atipii ale nucleului şi nucleolilor.

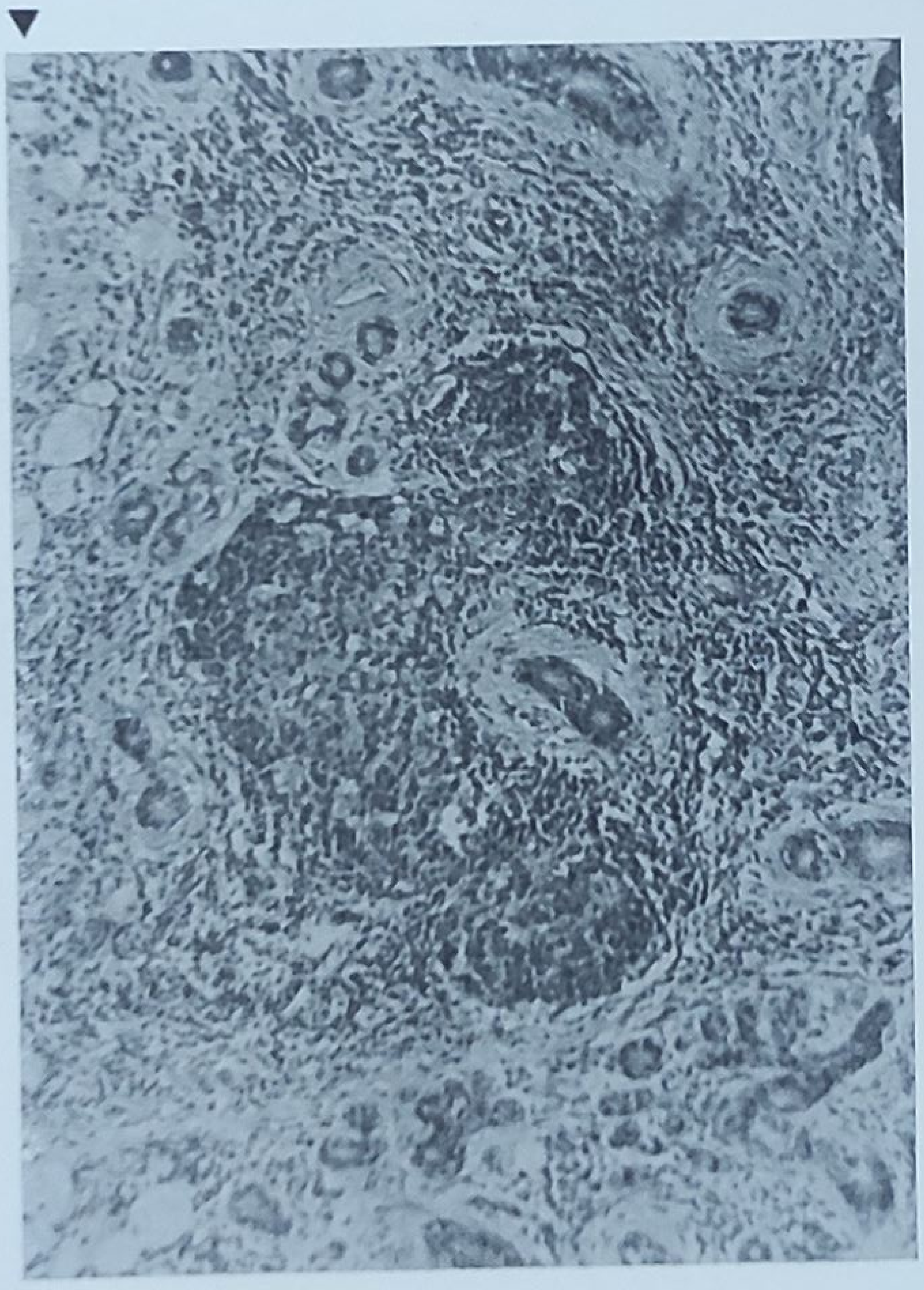
FIG. 335 Idem. Acelaşi caz. Celule canceroase, mitoză atipică.
▼

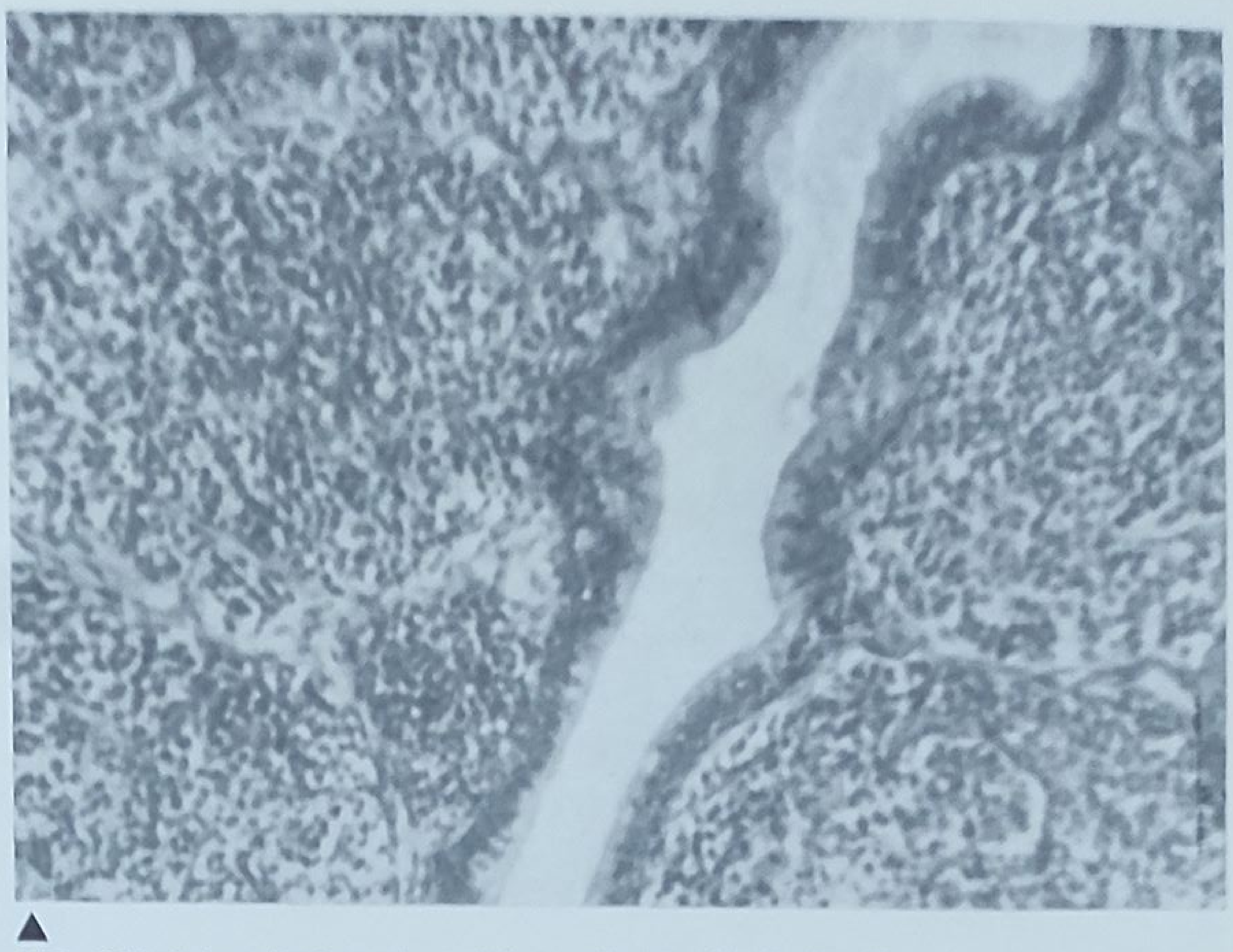




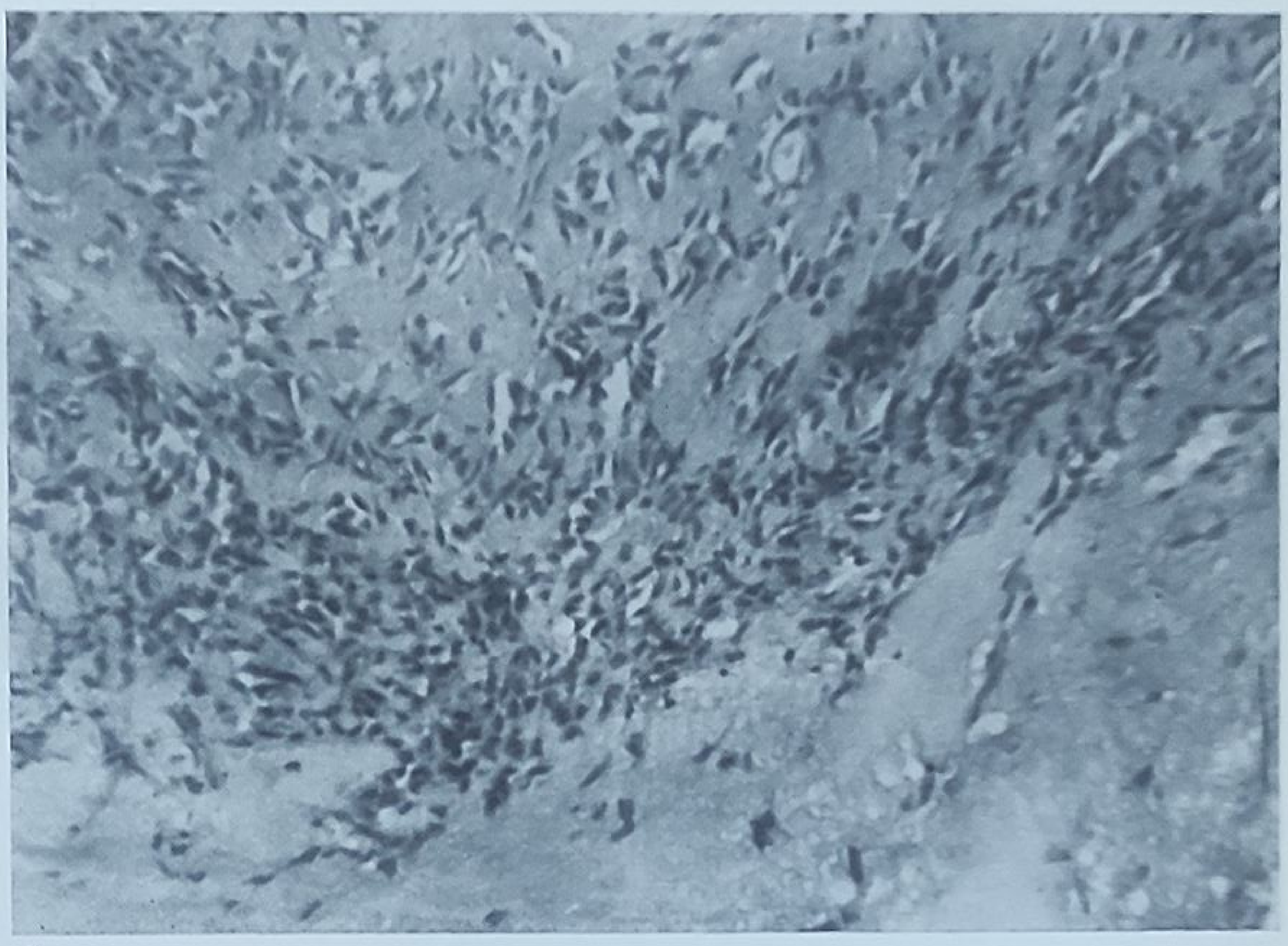
▲
FIG. 336 Cancer de tiroidă; alt caz cu celule de tip reticular sarcomatos.

FIG. 337 Parotidită autoimună Sjögren. H—E, 8×10
▼



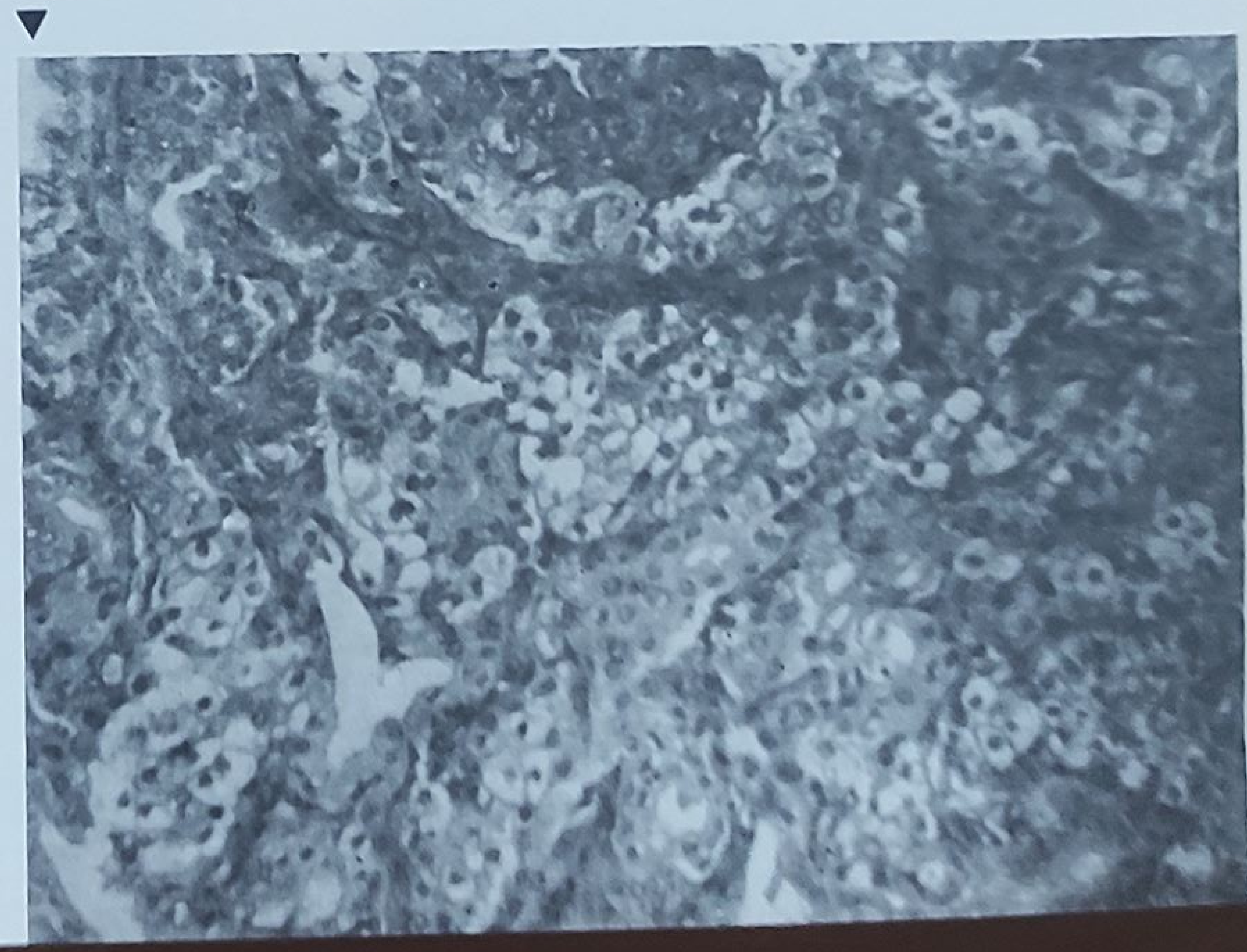


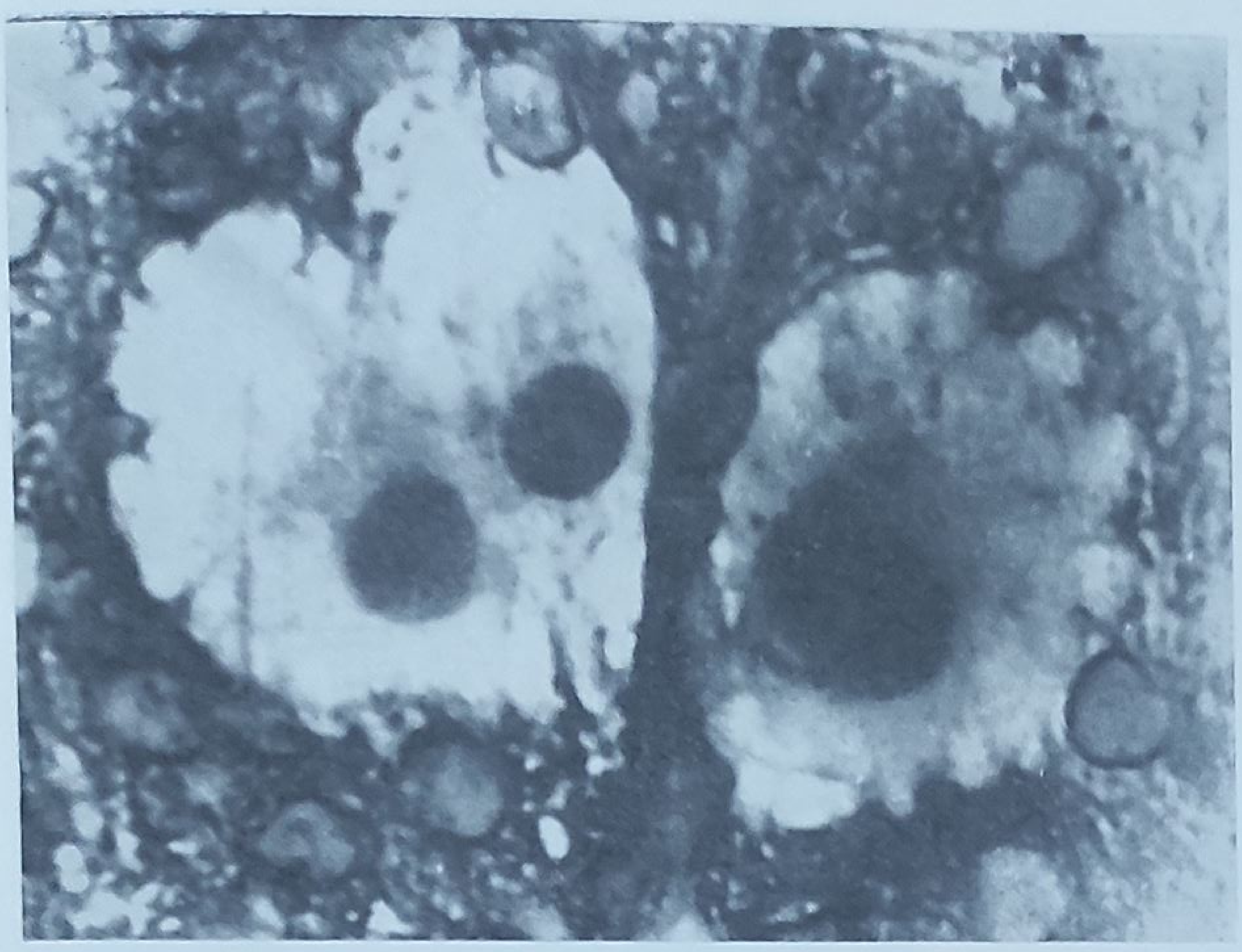
▲
FIG. 338 Adenolimfom de origine salivară. H—E, 8×10



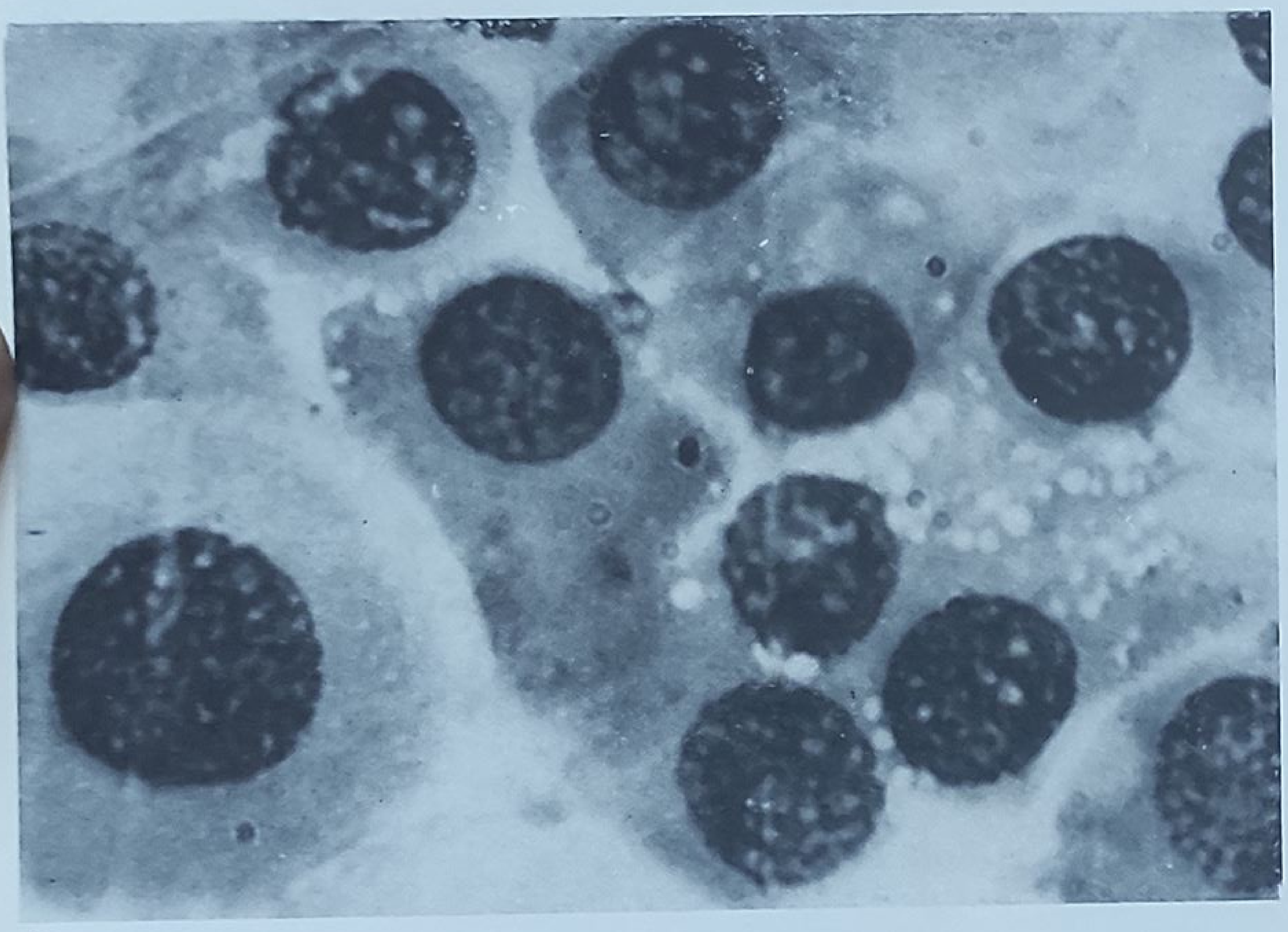
▲
FIG. 339 Tumoare salivară mixtă. H—E, 8×10

FIG. 340 Carcinom mucoepidermoid de glandă salivară. H—E, 8×10
▼



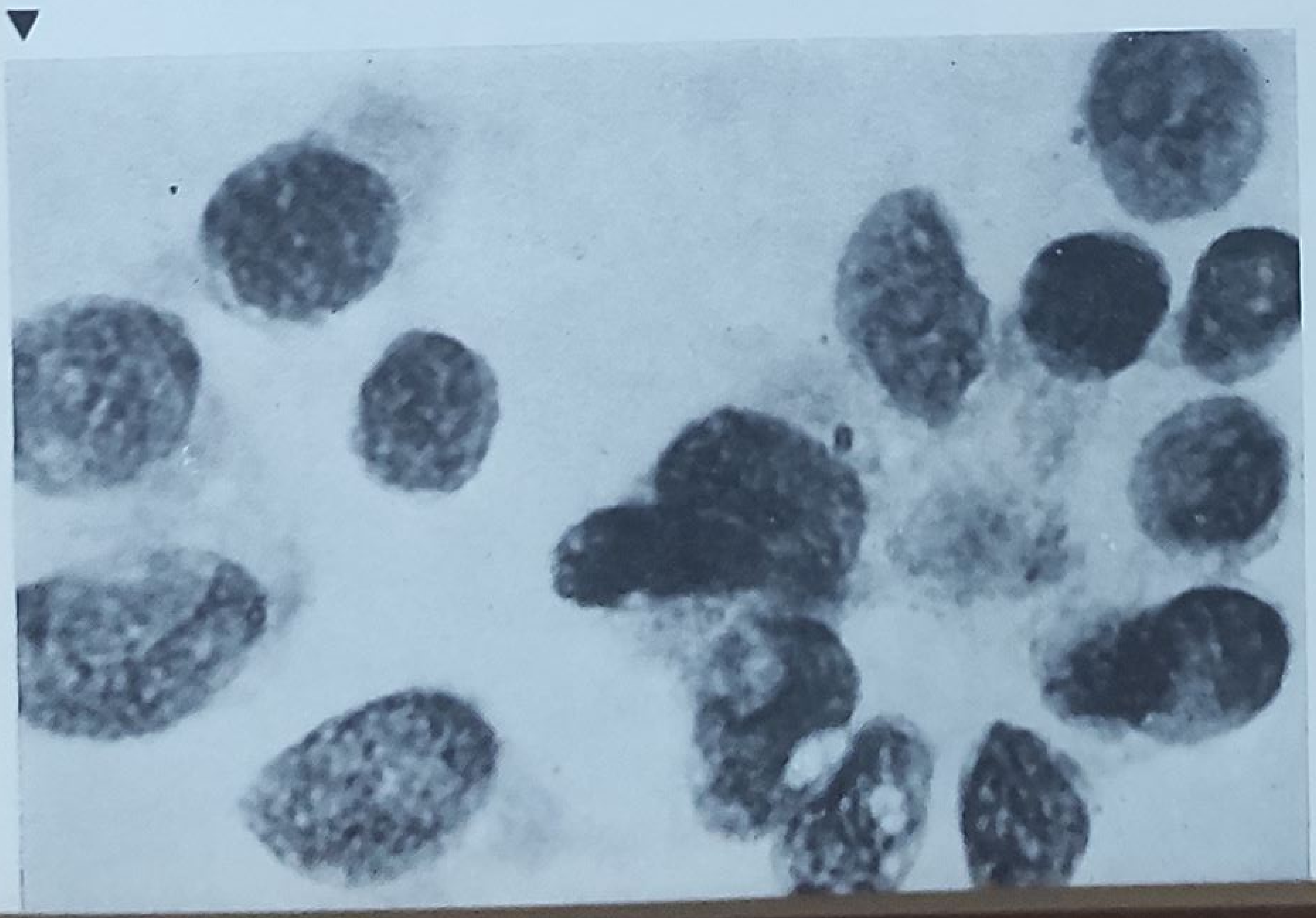


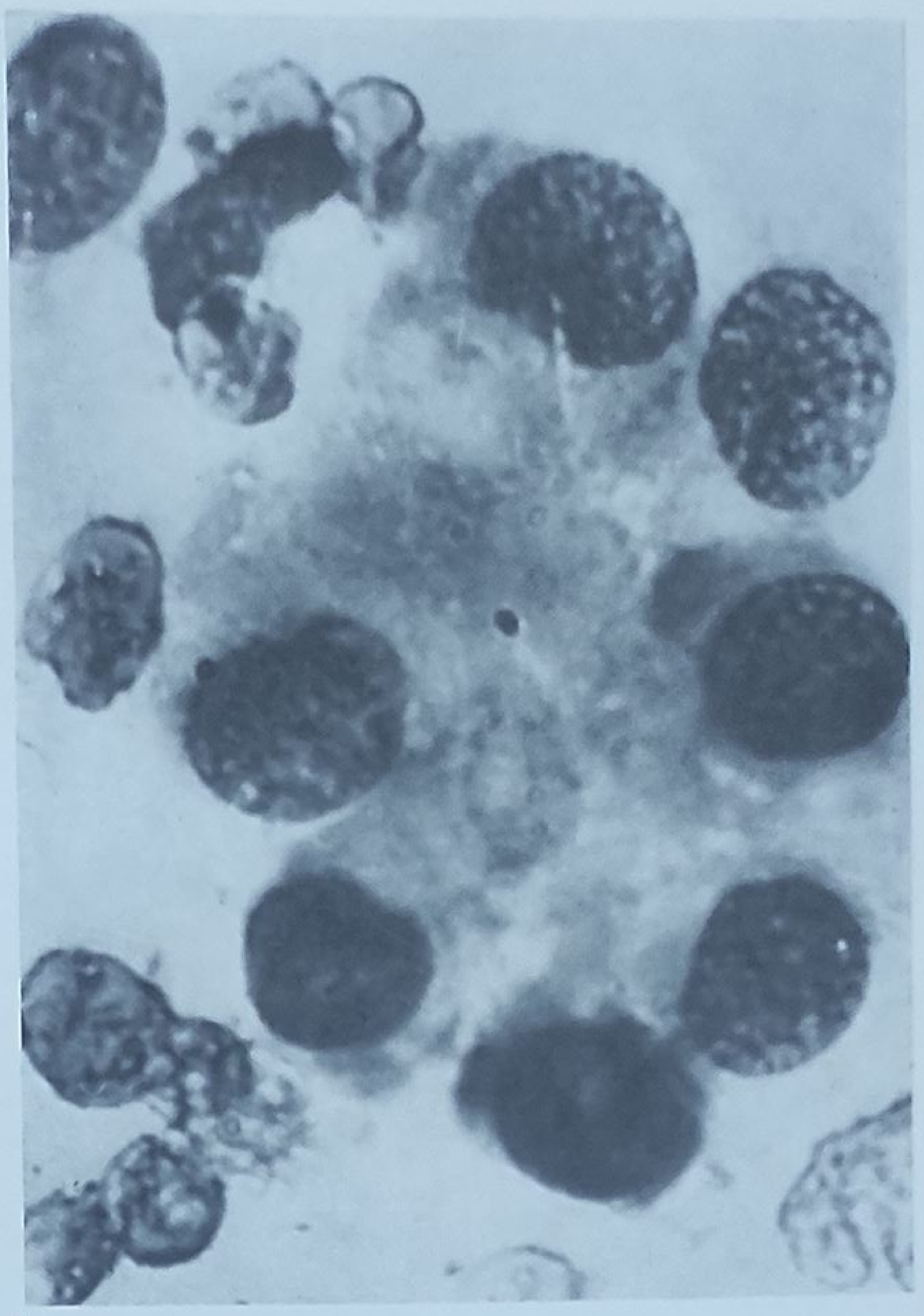
▲
FIG. 341 Glandă salivară submandibulară. Celule glandulare spumoase.



▲
FIG. 342 Idem. Celule epiteliale glandulare cu citoplasmă abundentă, net delimitată sau contopită. Numeroase microvacuole.

FIG. 343 Idem. Celule epiteliale glandulare libere, izolate sau grupate circular.
▼





▲
FIG. 344 Idem. Celule epiteliale glandulare grupate circular în jurul unei substanţe amorfe grunjoase.

FIG. 345 Parotidă. Placard acinos.
▼



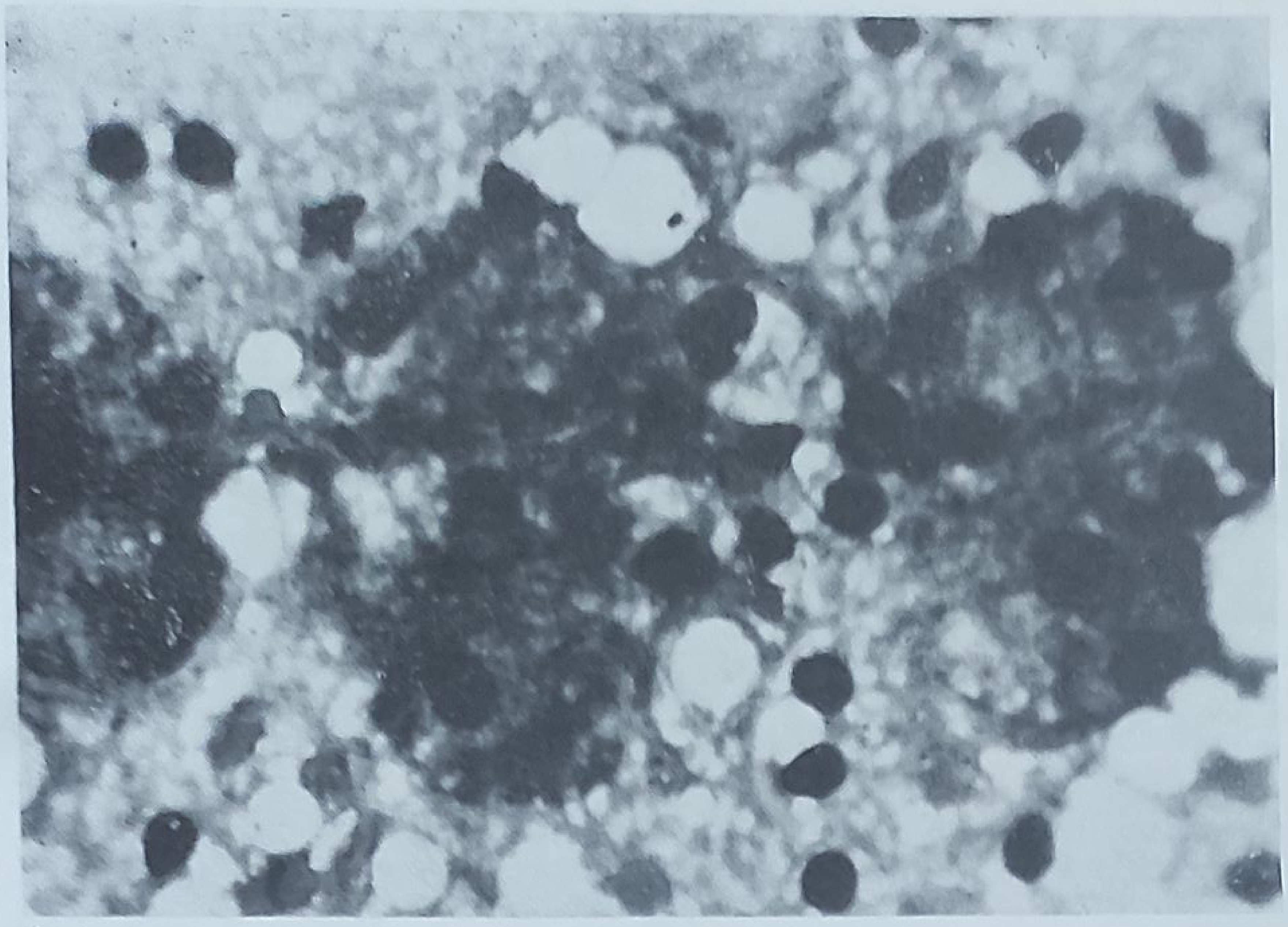


FIG. 346 Parotidă. Celule glandulare libere şi grupate în formaţiuni acinoase.

FIG. 347 Glandă salivară submandibulară. Celule spumoase despărţite prin septuri conjunctive îngroşate.

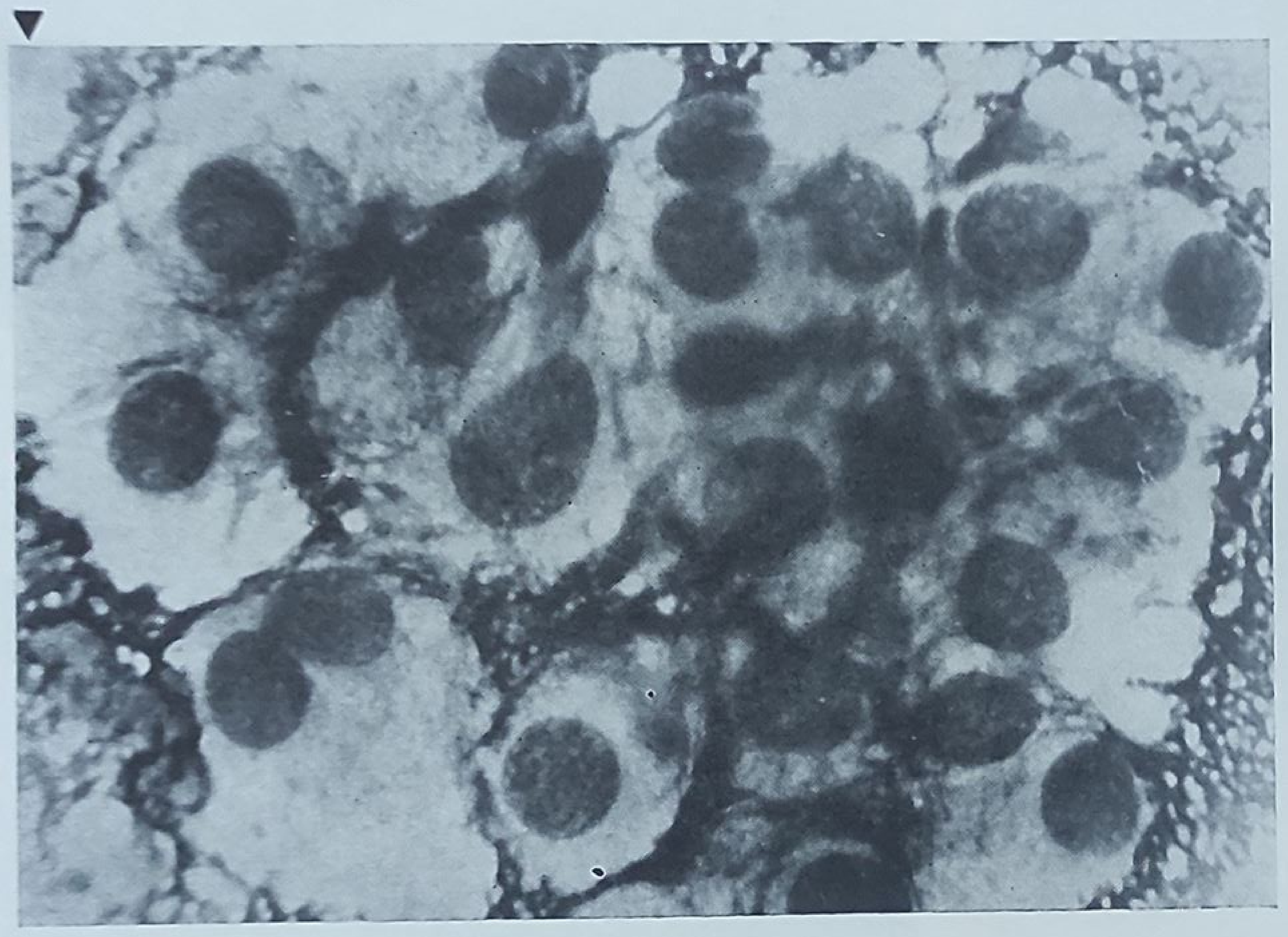


FIG. 348 Glandă parotidă. Substanţă mucoidă amorfă.

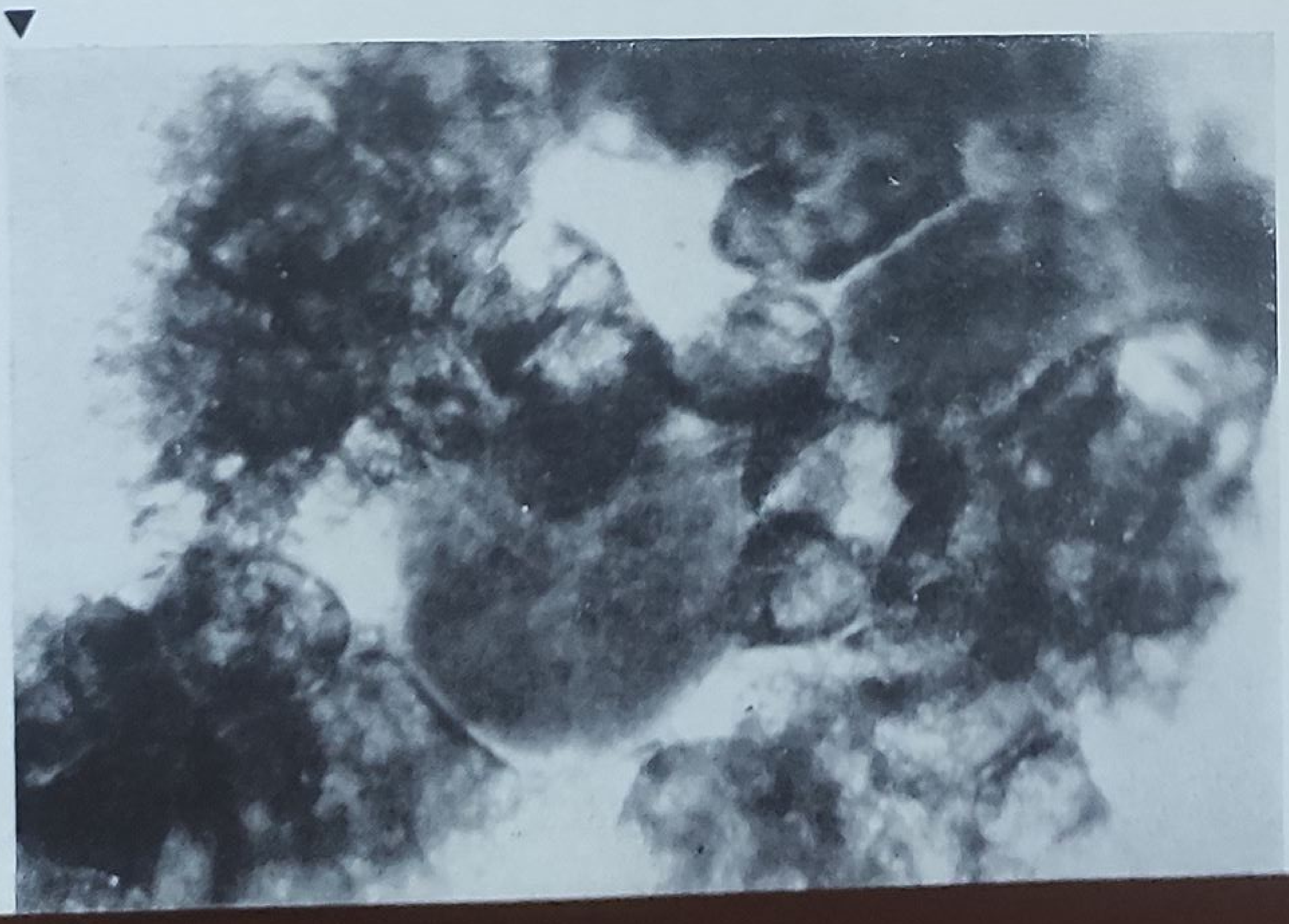
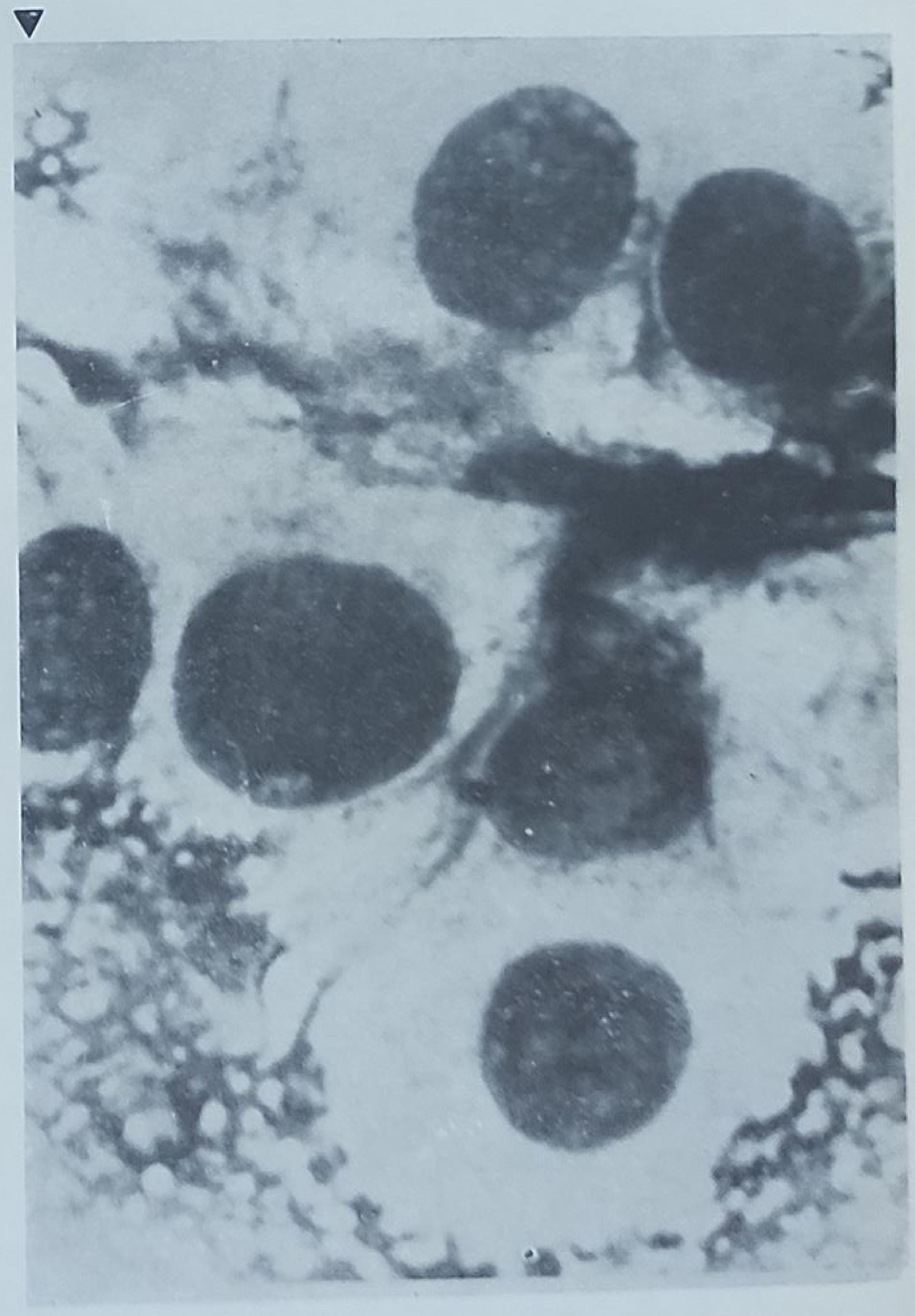
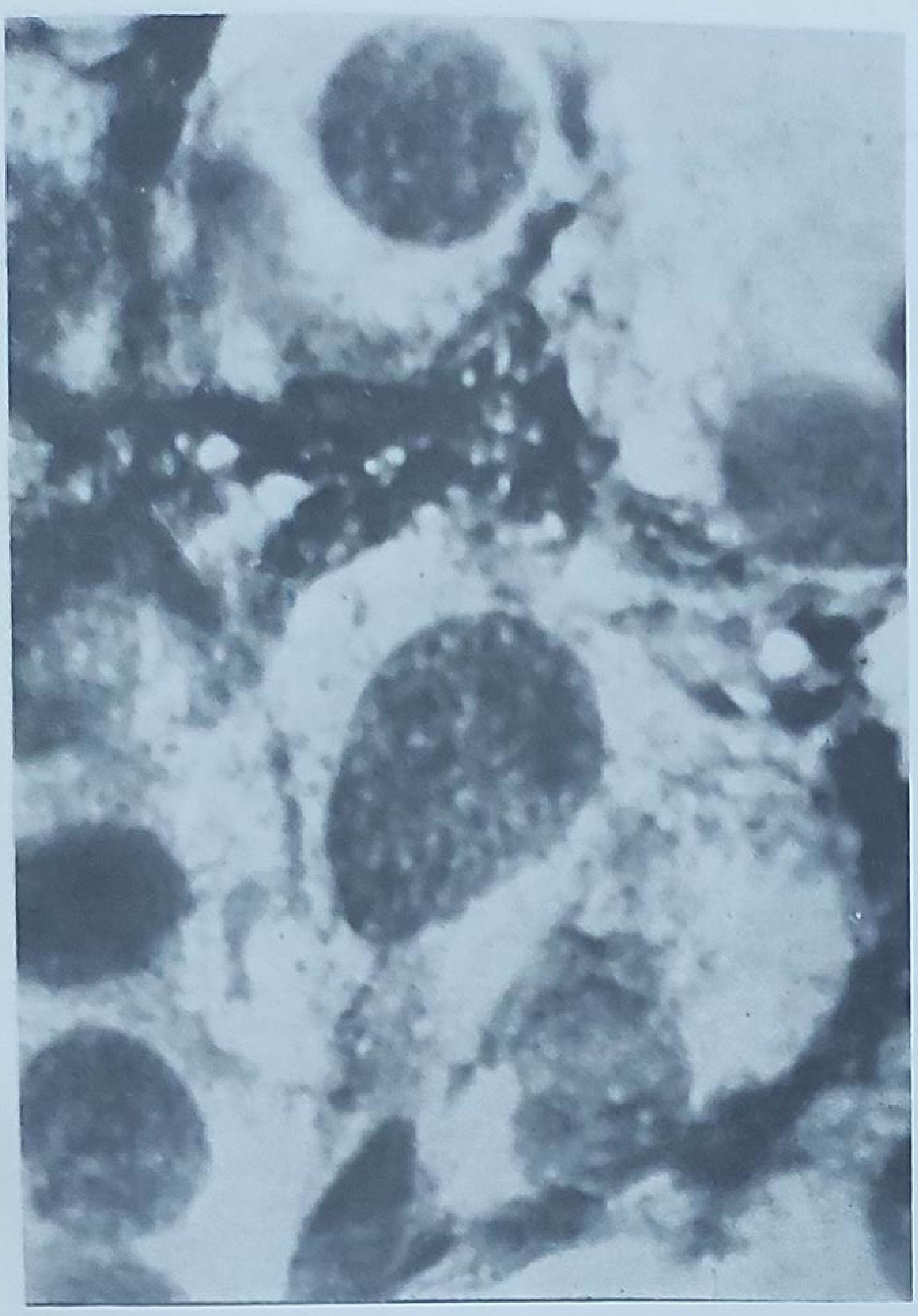




FIG. 349 Idem. Substanţă mucoidă în formaţiunile acinoase.

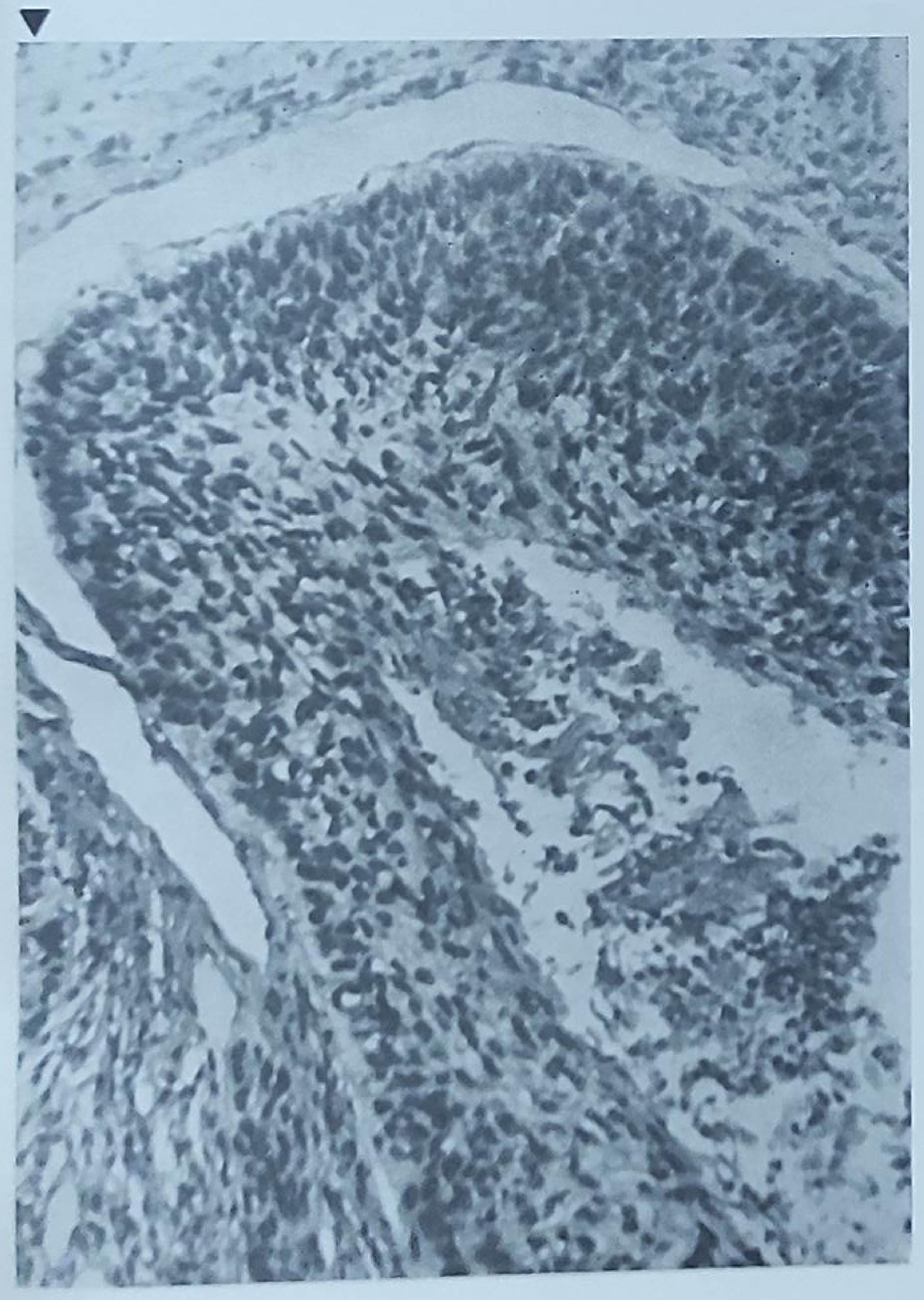
FIG. 350 Glandă salivară submandibulară cu septuri conjunctive îngroşate după radioterapie.

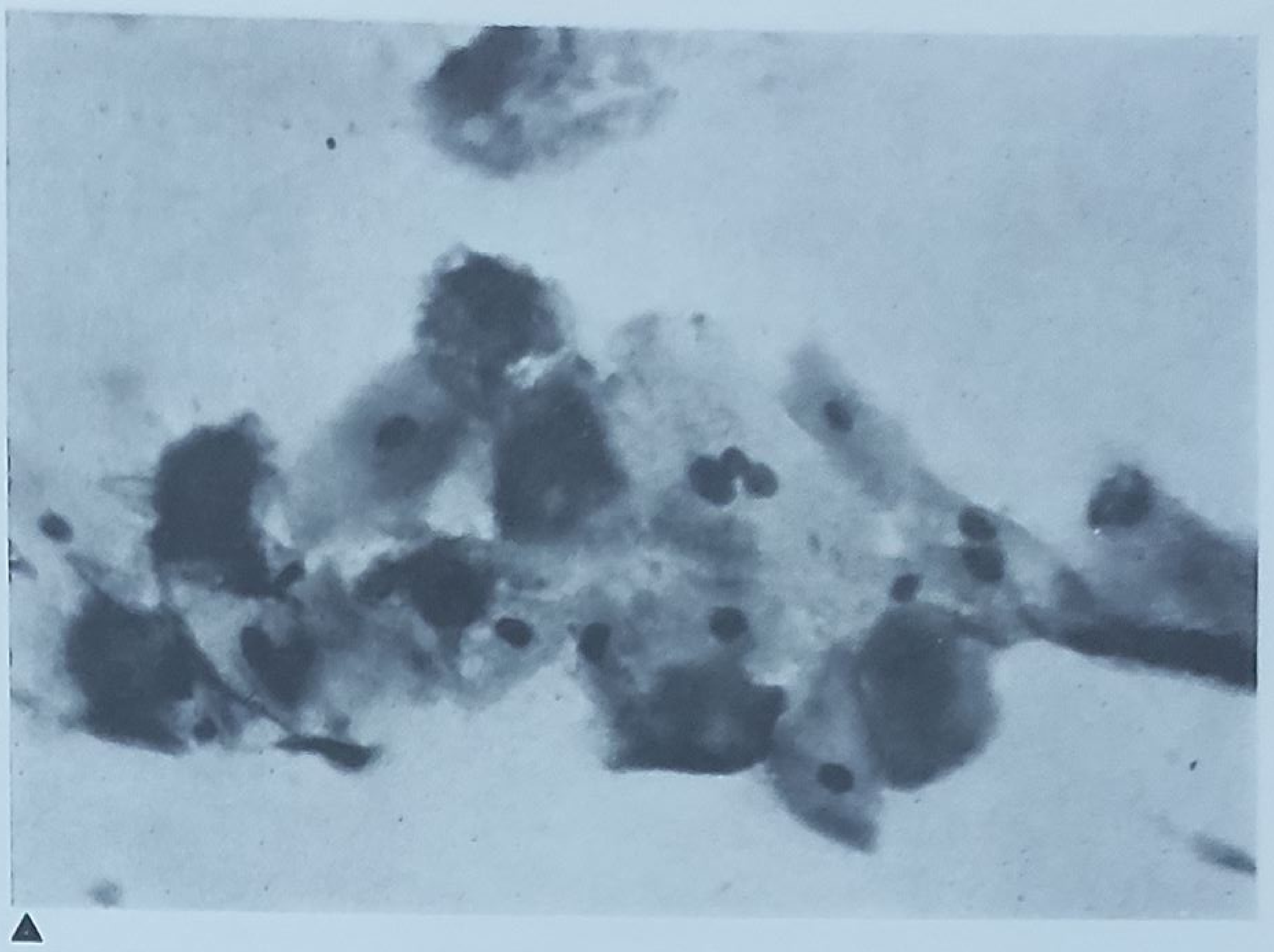




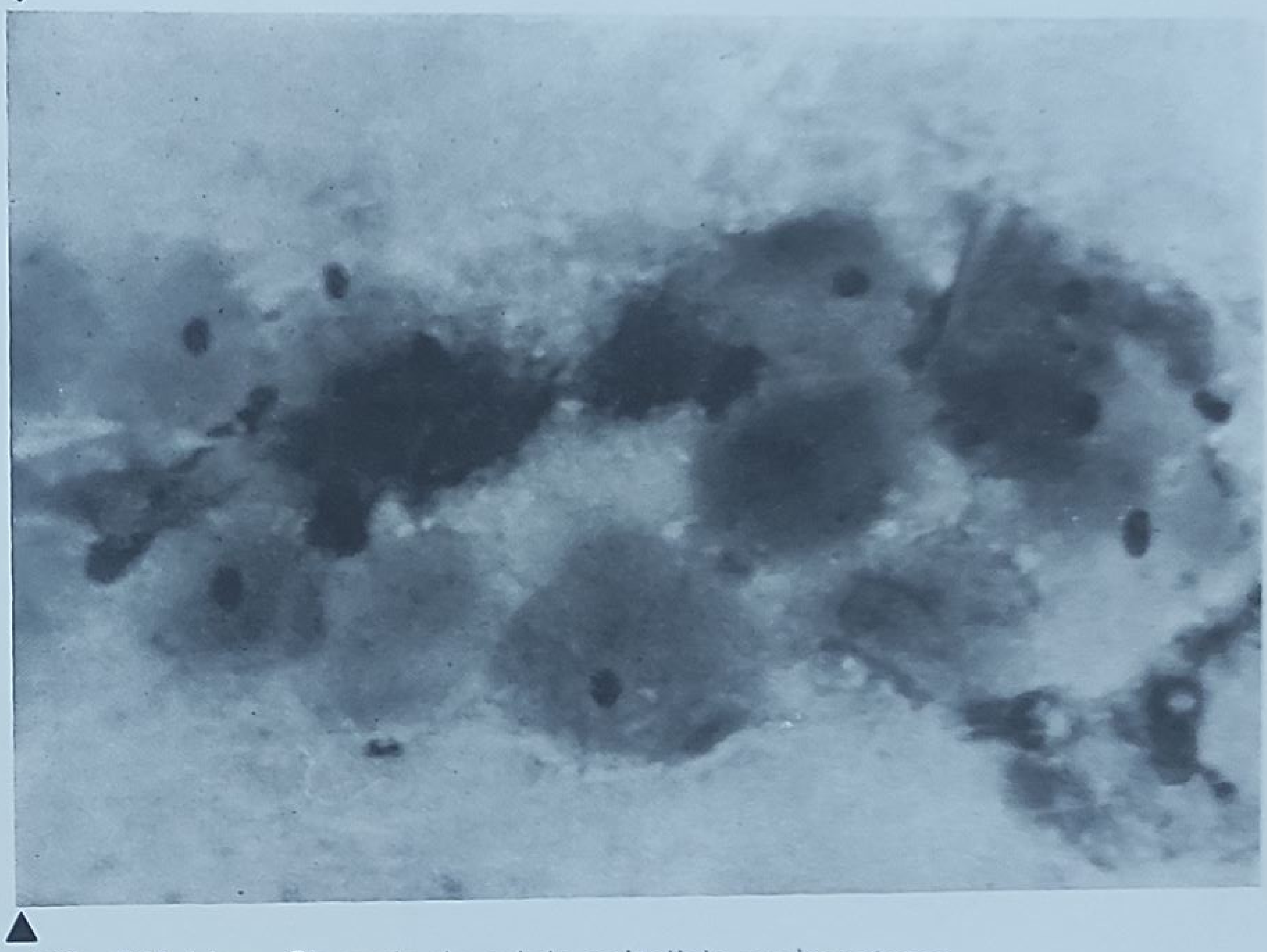
▲
FIG. 351 Glandă salivară submandibulară. Caz iradiat pentru boala Hodgkin. Metaplazie conjunctivă.

FIG. 352 Chist branhial. H—E, 8×10
▼



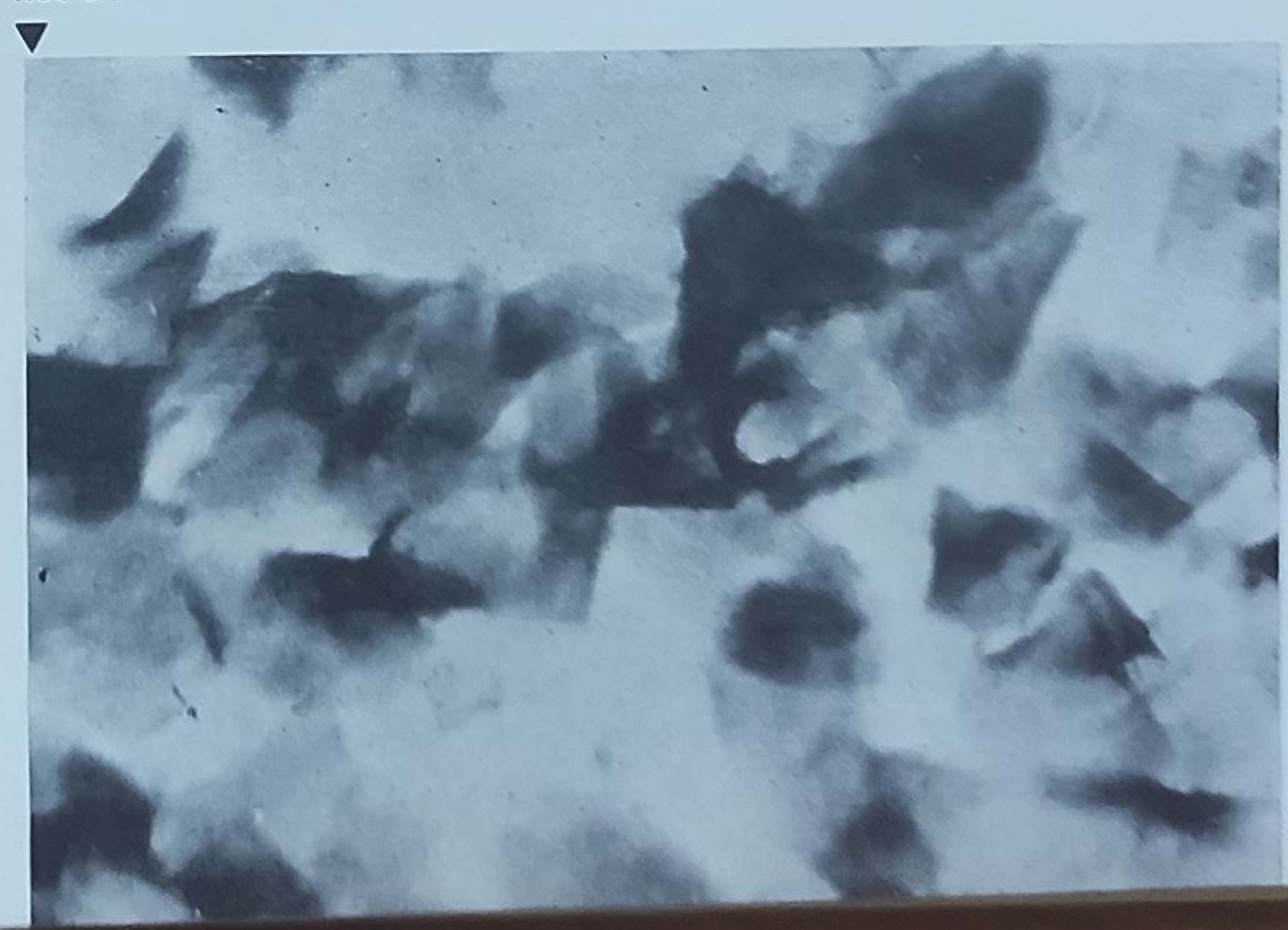


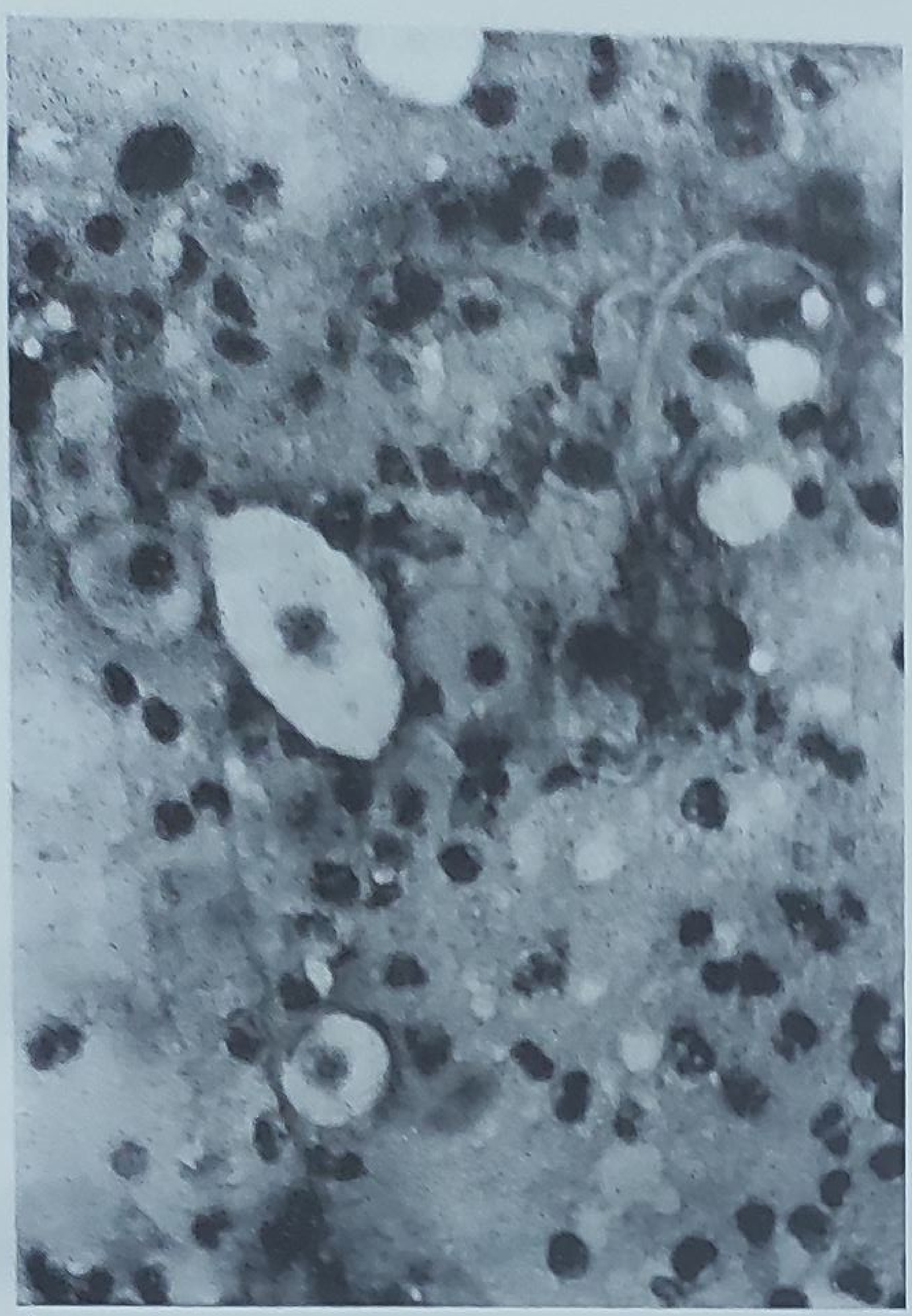
▲
FIG. 353 Chist branhial, cu celule epiteloide pavimentoase.
▼



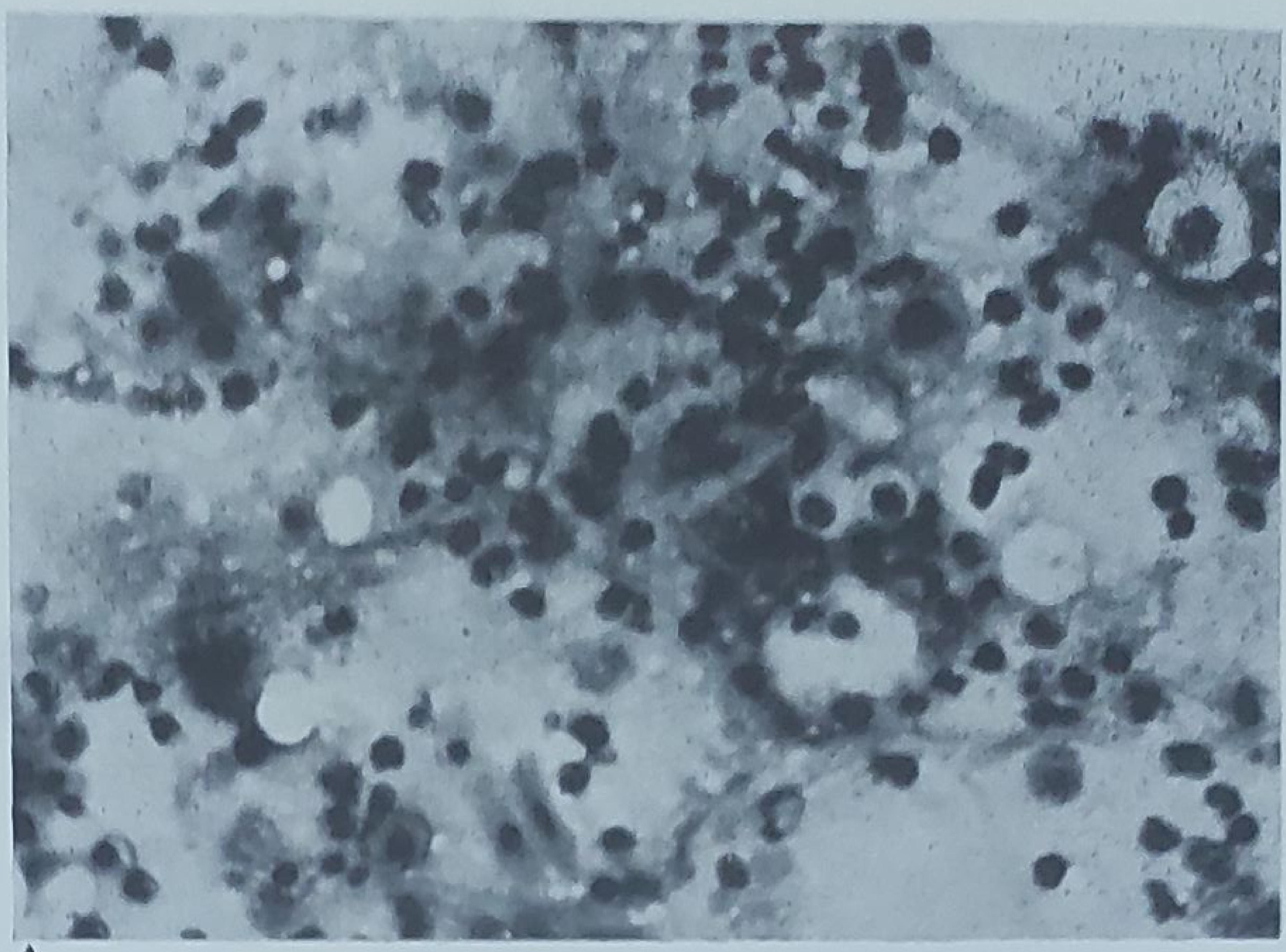
▲
FIG. 354 Idem. Placarde de celule epiteliale pavimentoase.

FIG. 355 Idem. Celule epiteliale pavimentoase răsfrînte (plicuri), lipsite de nuclei.
▼





▲
FIG. 356 Chist branhial cu celule de tip glandular. Unele din acestea sînt vacuolizate, altele au o citoplasmă slab acidofilă.



▲
FIG. 357 Idem. Celularitate variată, limfocite mici, granulocite, celule glandulare spumoase.

FIG. 358 Feocromocitom. H—E, 20×10
▼

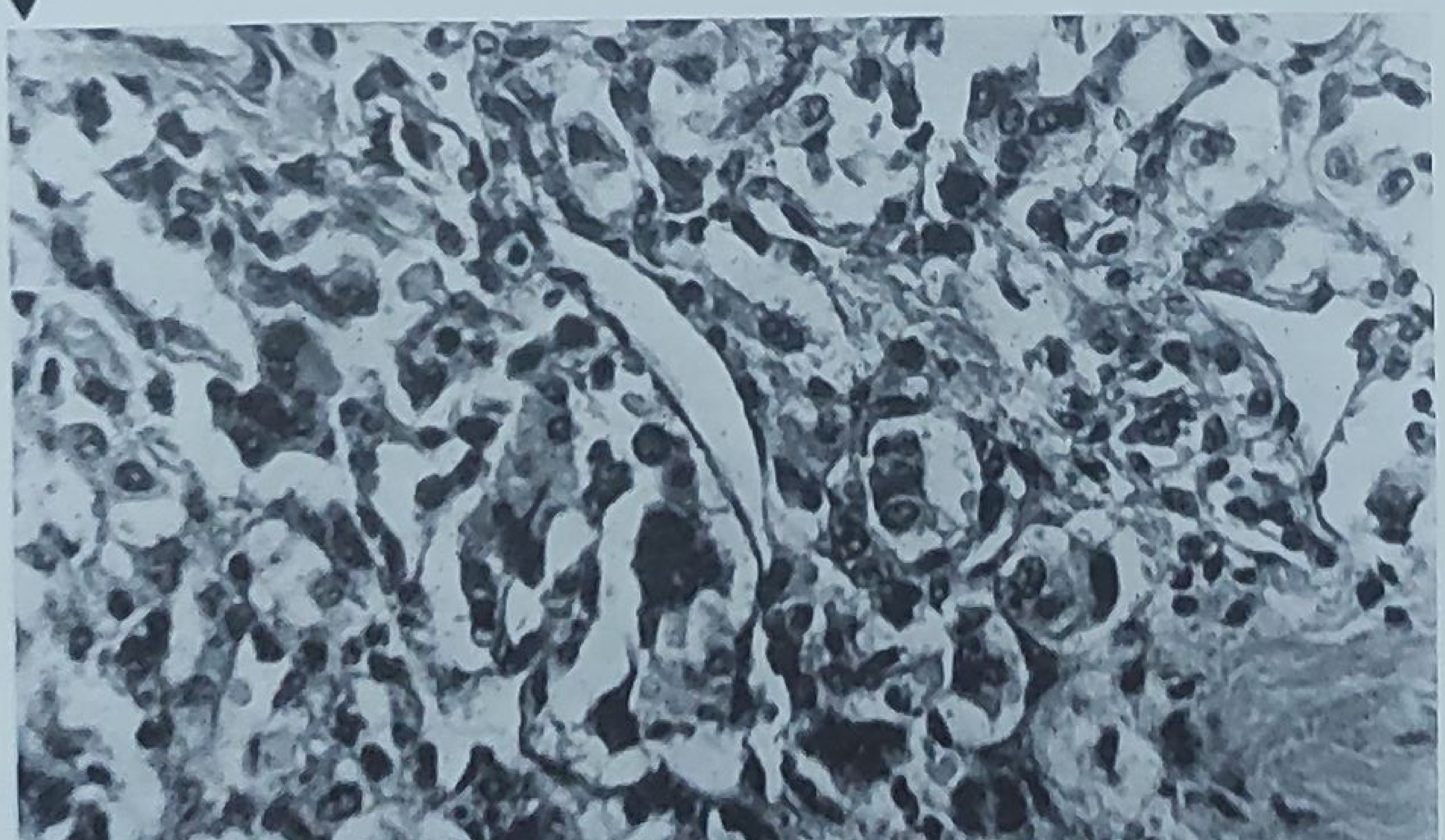
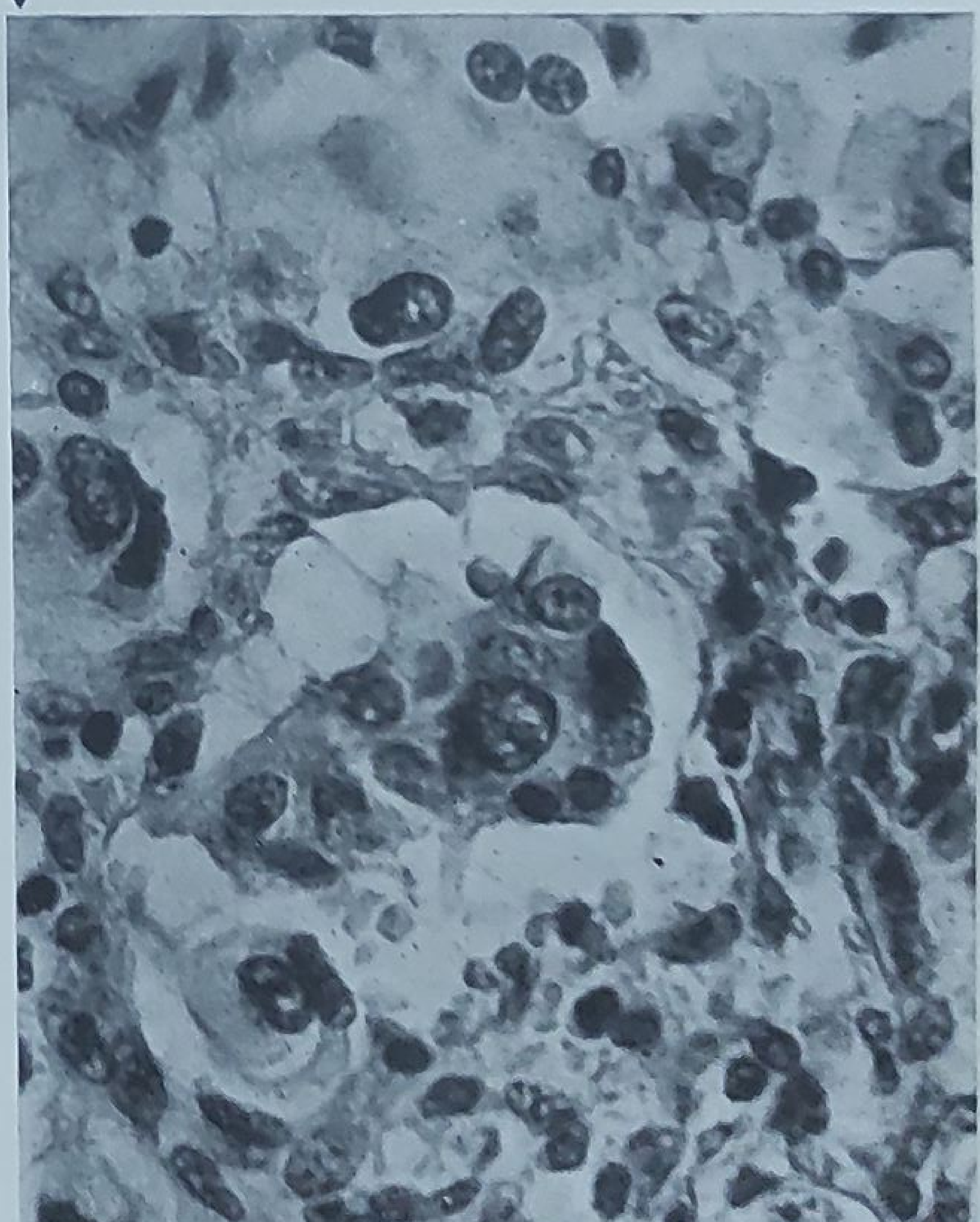
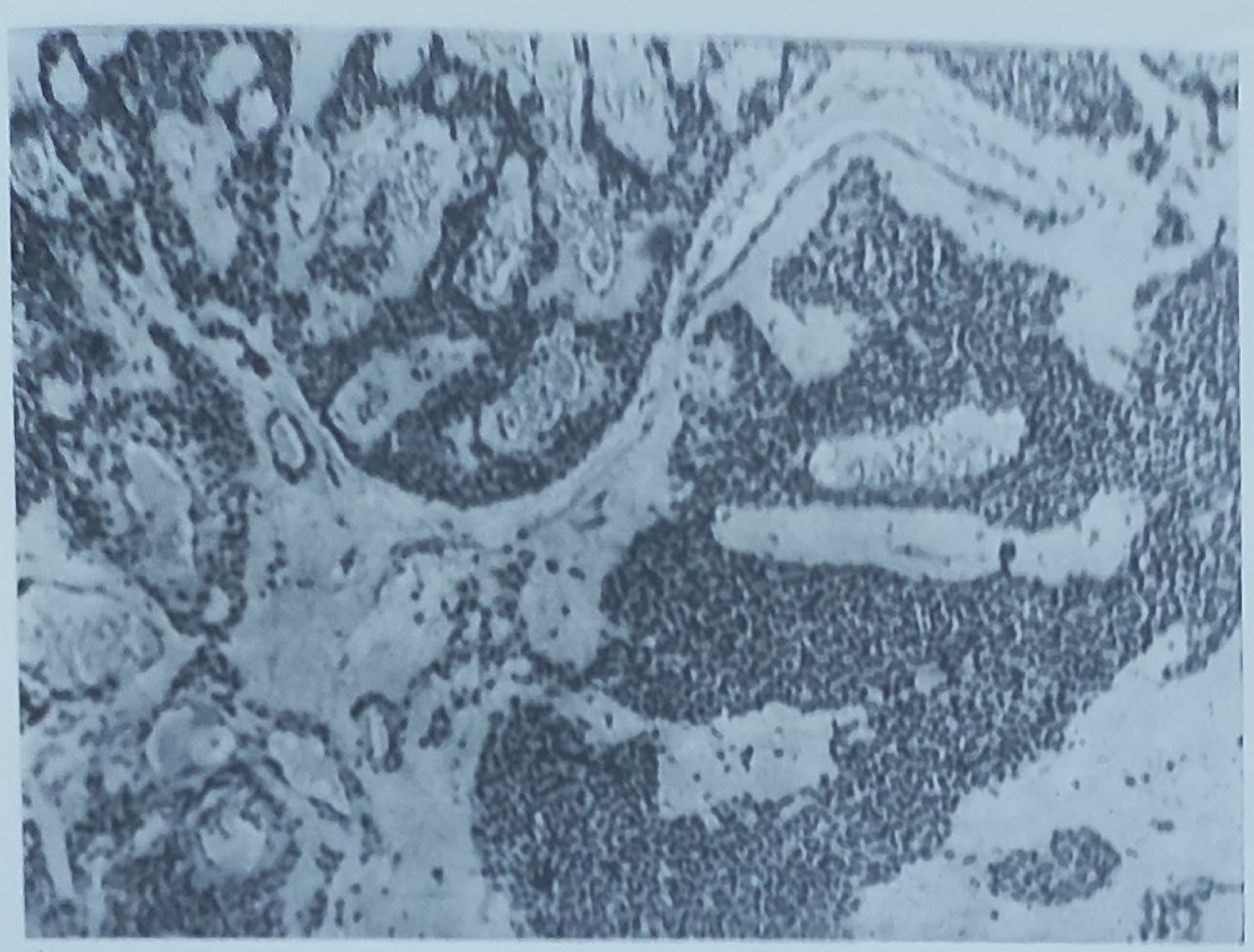


FIG. 359 Feocromocitom. H—E, 40×10
▼





▲
FIG. 360 Tumoare glomică. H—E, 8×10



▲
FIG. 361 Fibrom. H—E, 8×10

FIG. 362 Neurinom. H—E, 8×10 ▶

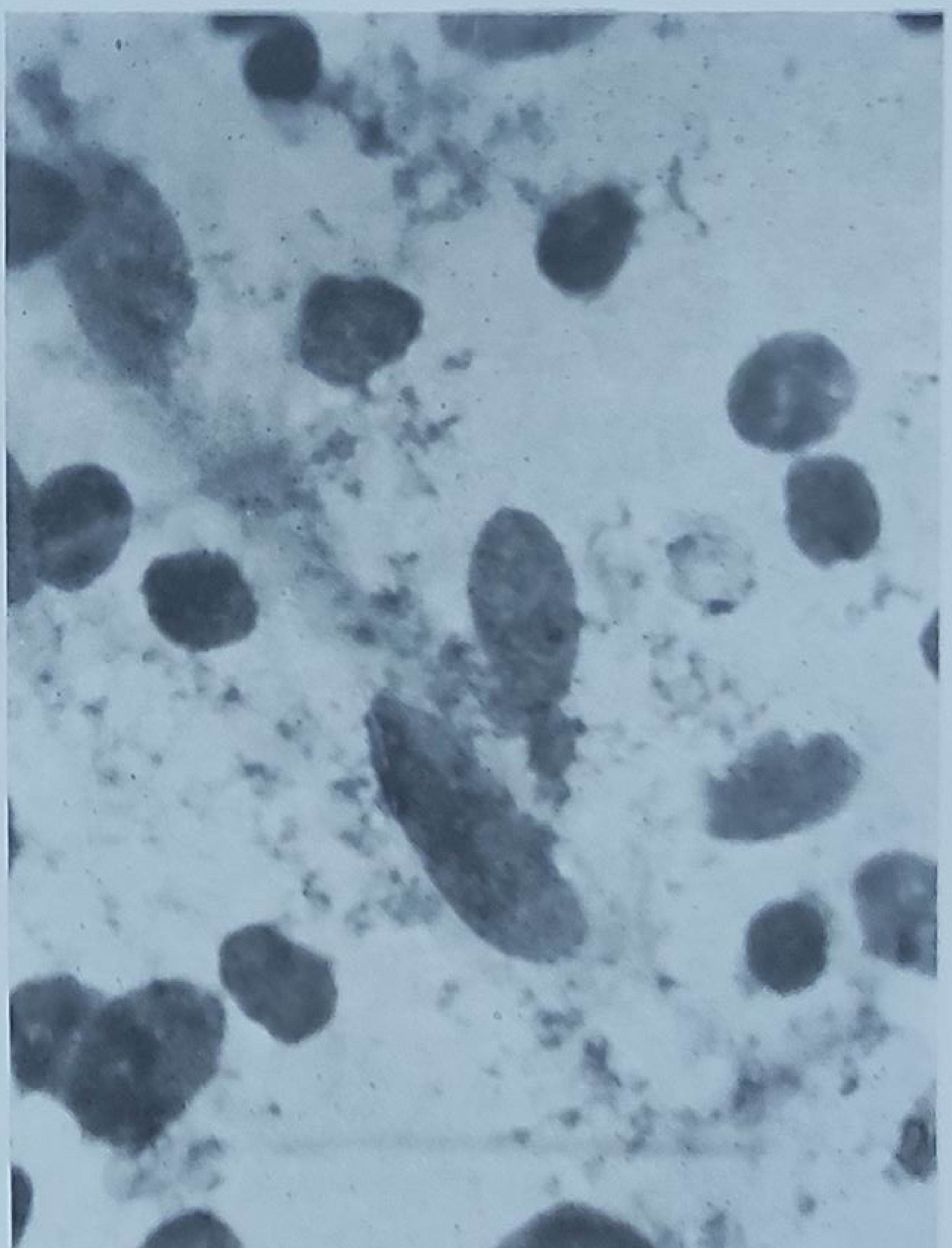
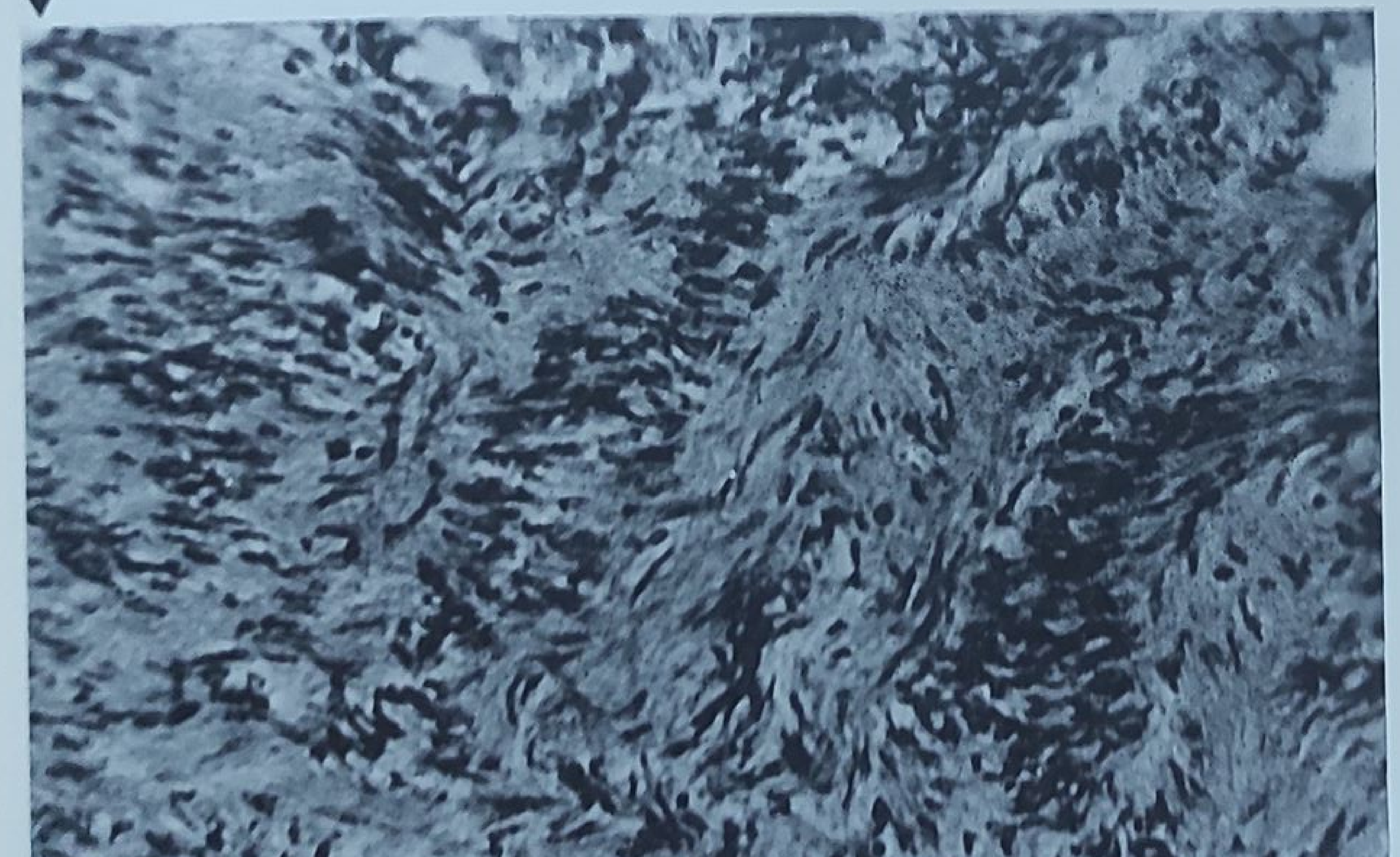
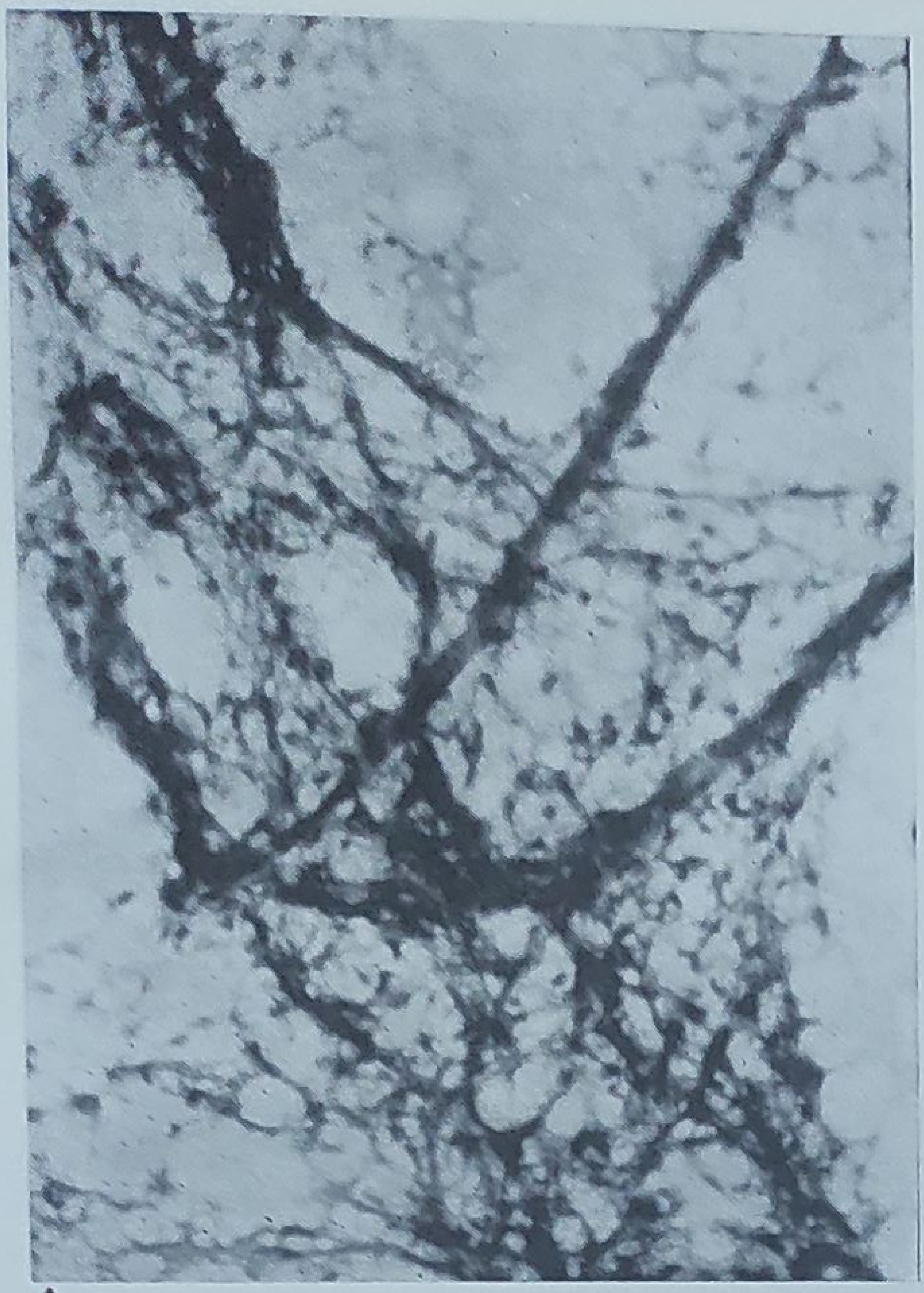
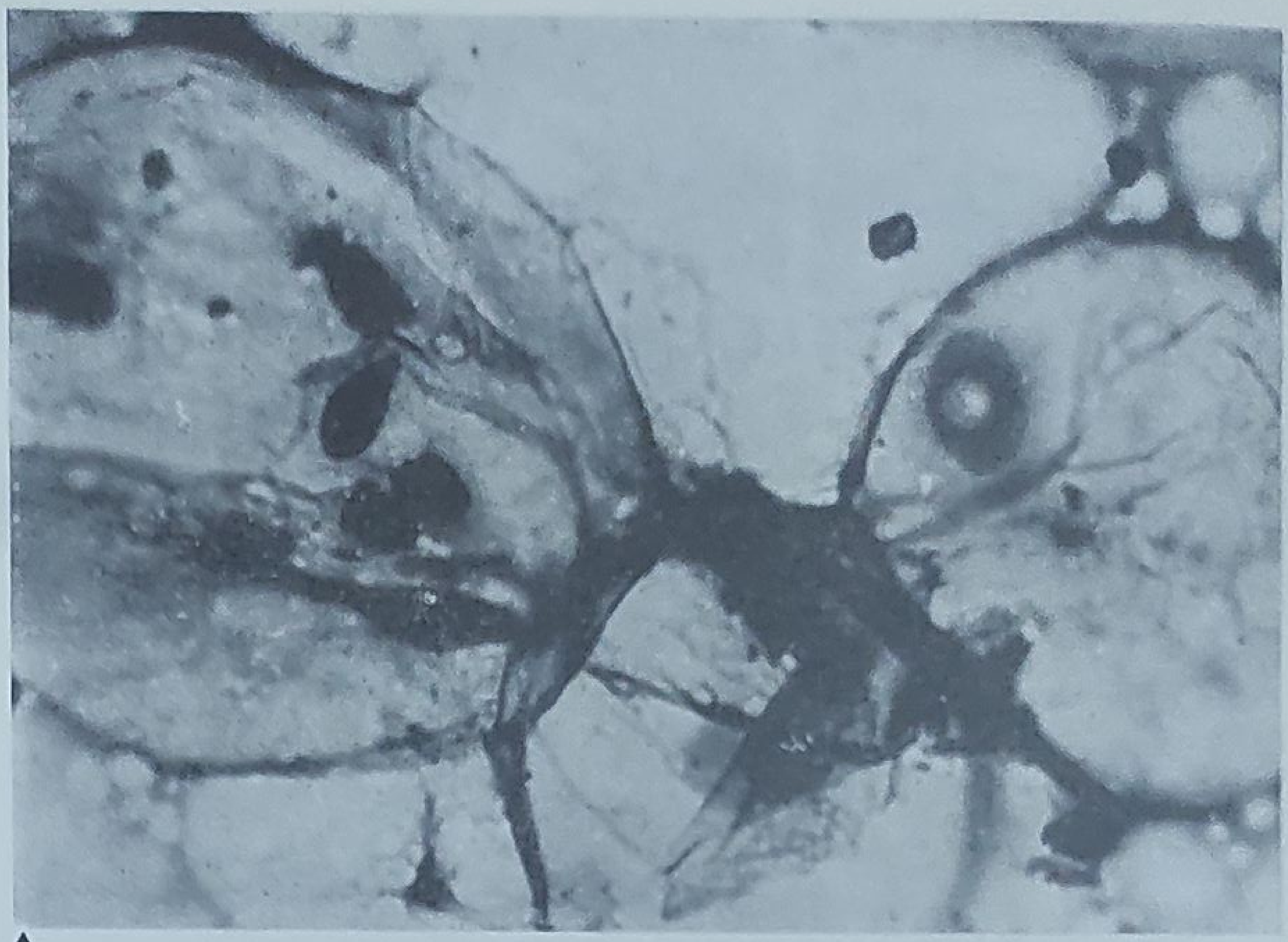


FIG. 363 Nevrom plexiform. Celule mici, ovoide, alungite.
▼





▲
FIG. 364 Țesut celular subcutanat cu îngroșarea fibrelor conjunctive (lipom din regiunea inghinală iradiată pentru o adenopatie tumorală).

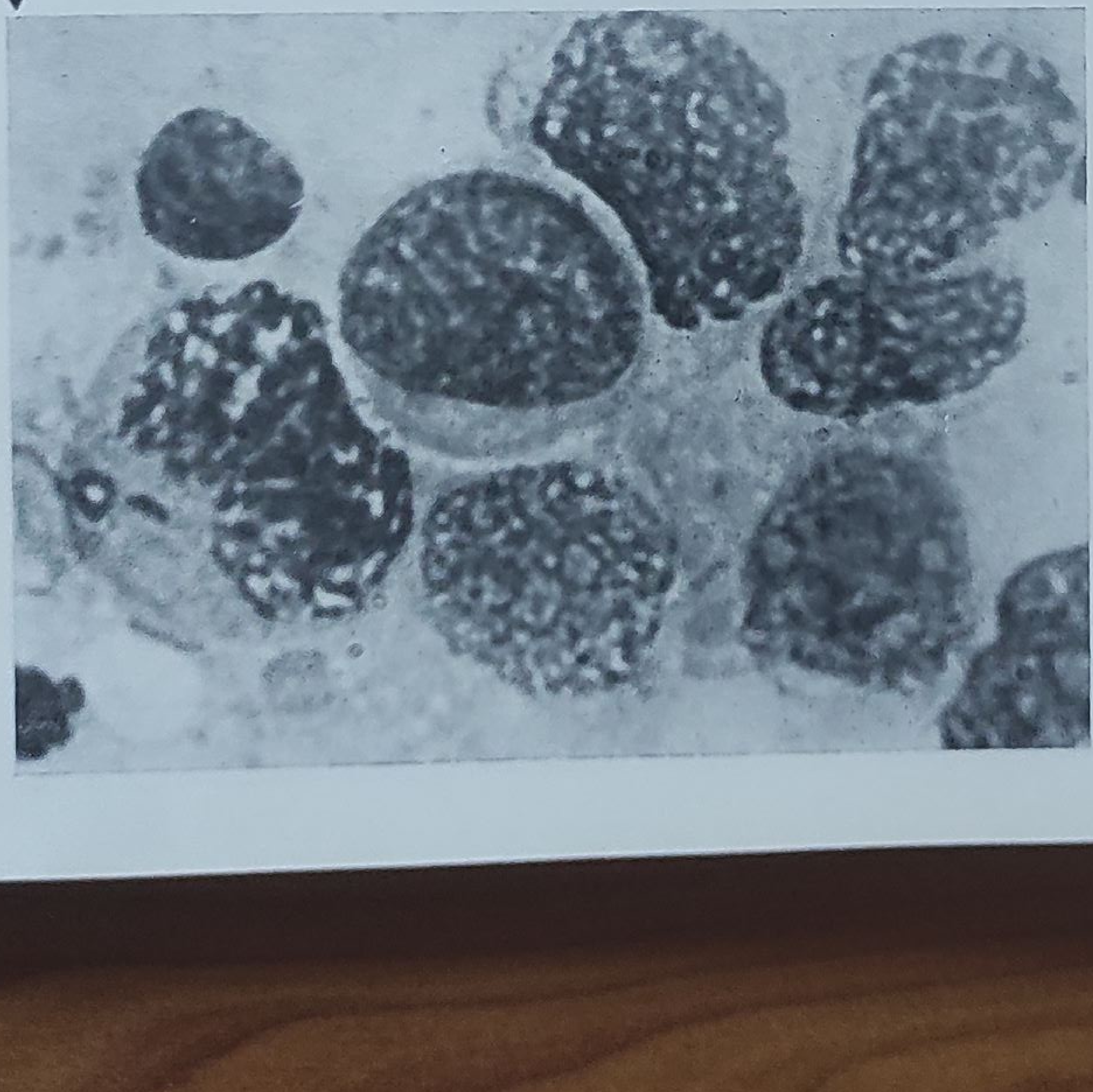


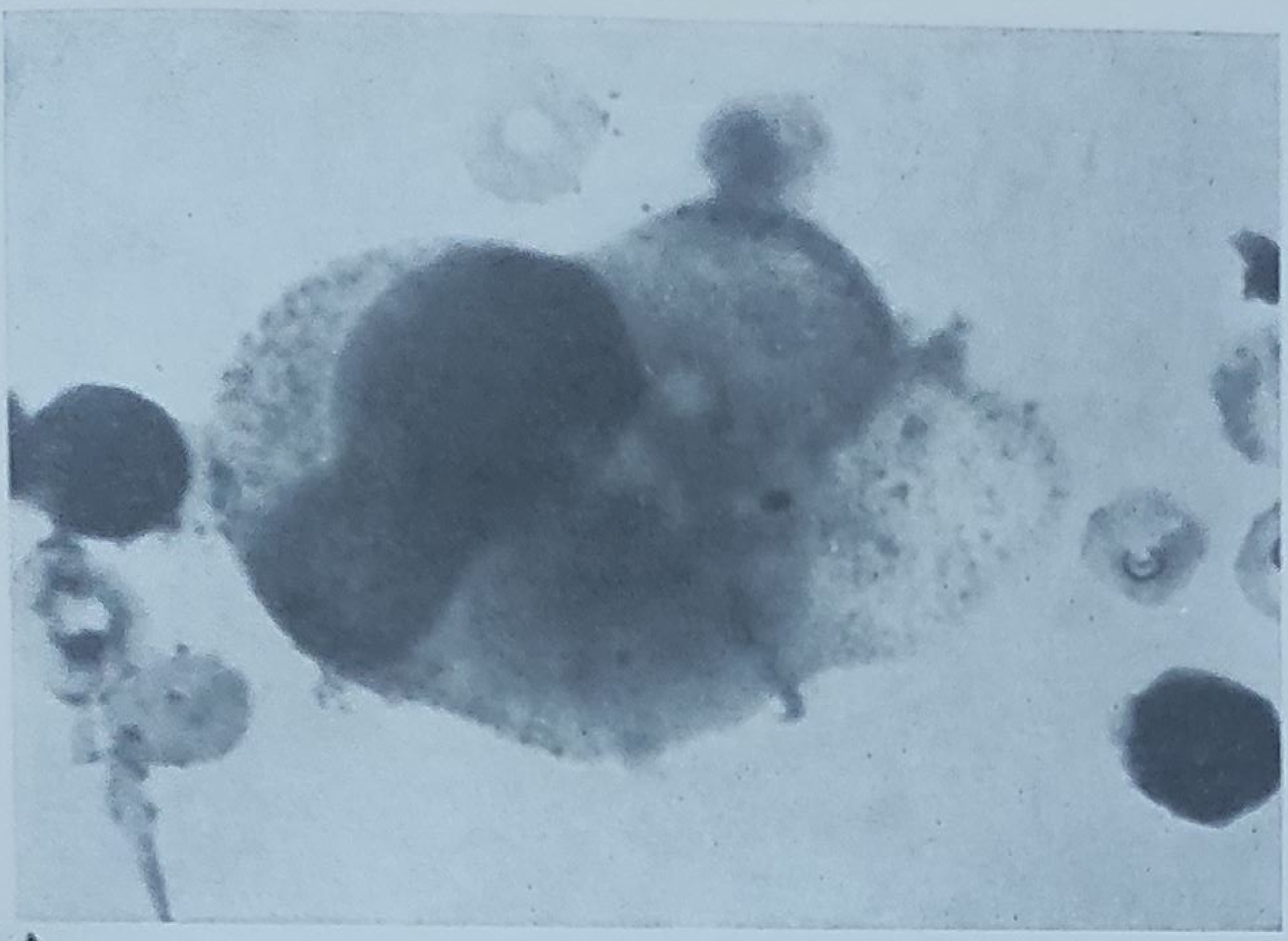
▲
FIG. 365 Lipom. Celule grăsoase.

FIG. 367 Idem. Condensări perinucleare ale citoplasmei.
▼



FIG. 366 Sarcom polimorf. Pleomorfism celular, mitoză în profază.
▼





▲
FIG. 368 Sarcom polimorf. Celulă tumorală in parașută.

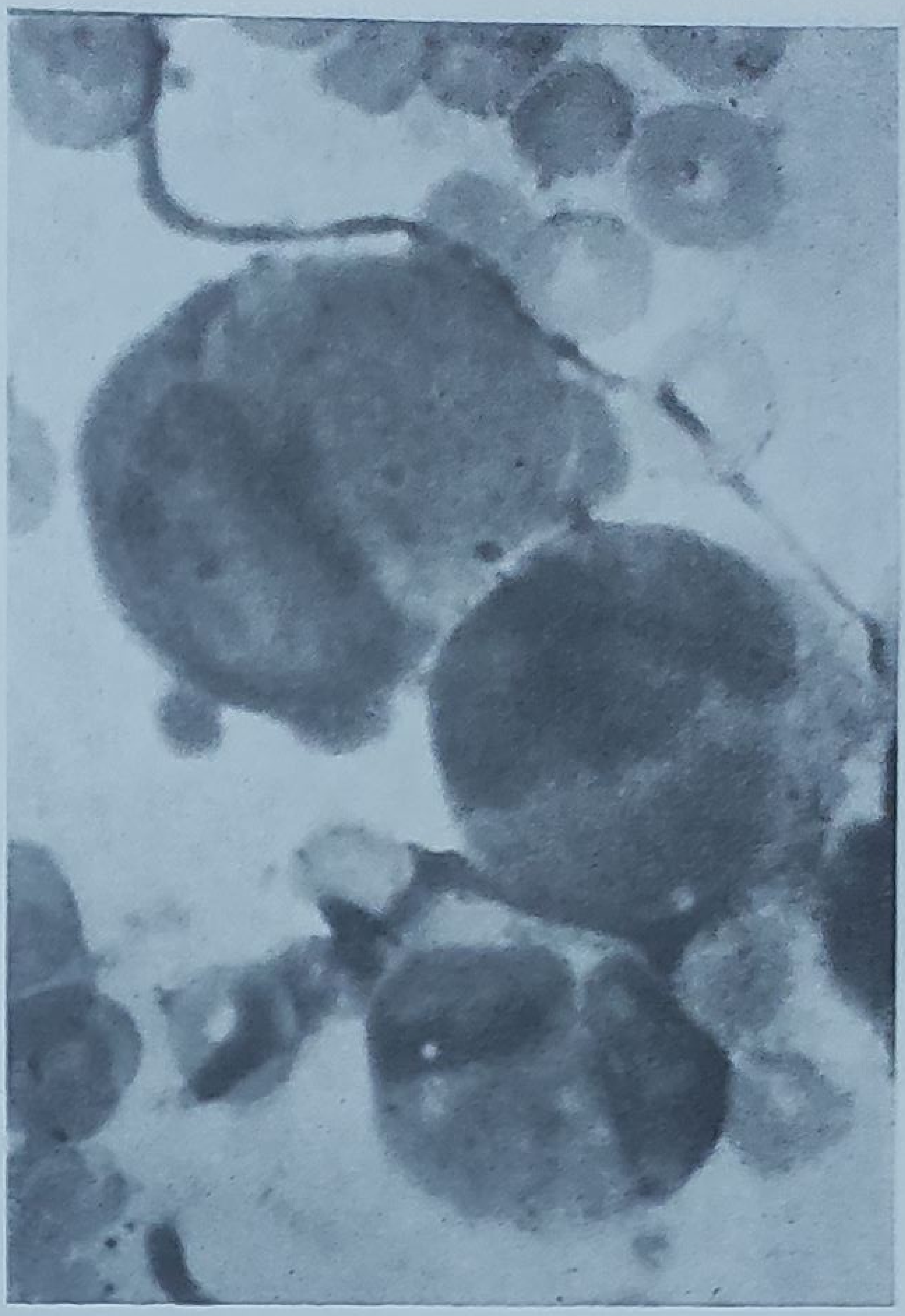
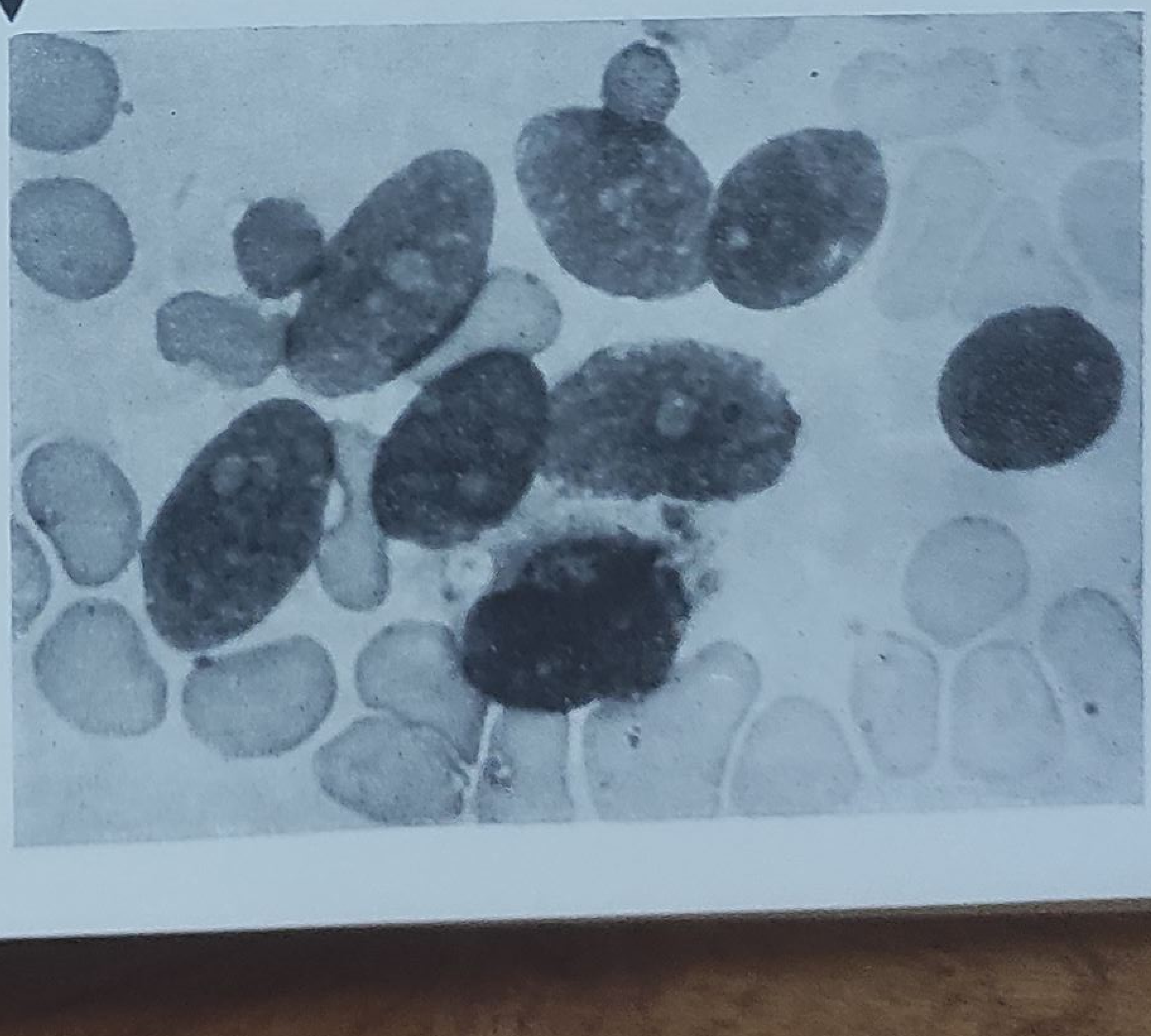


FIG. 369 Idem. Celule tumorale în parașută. ▶



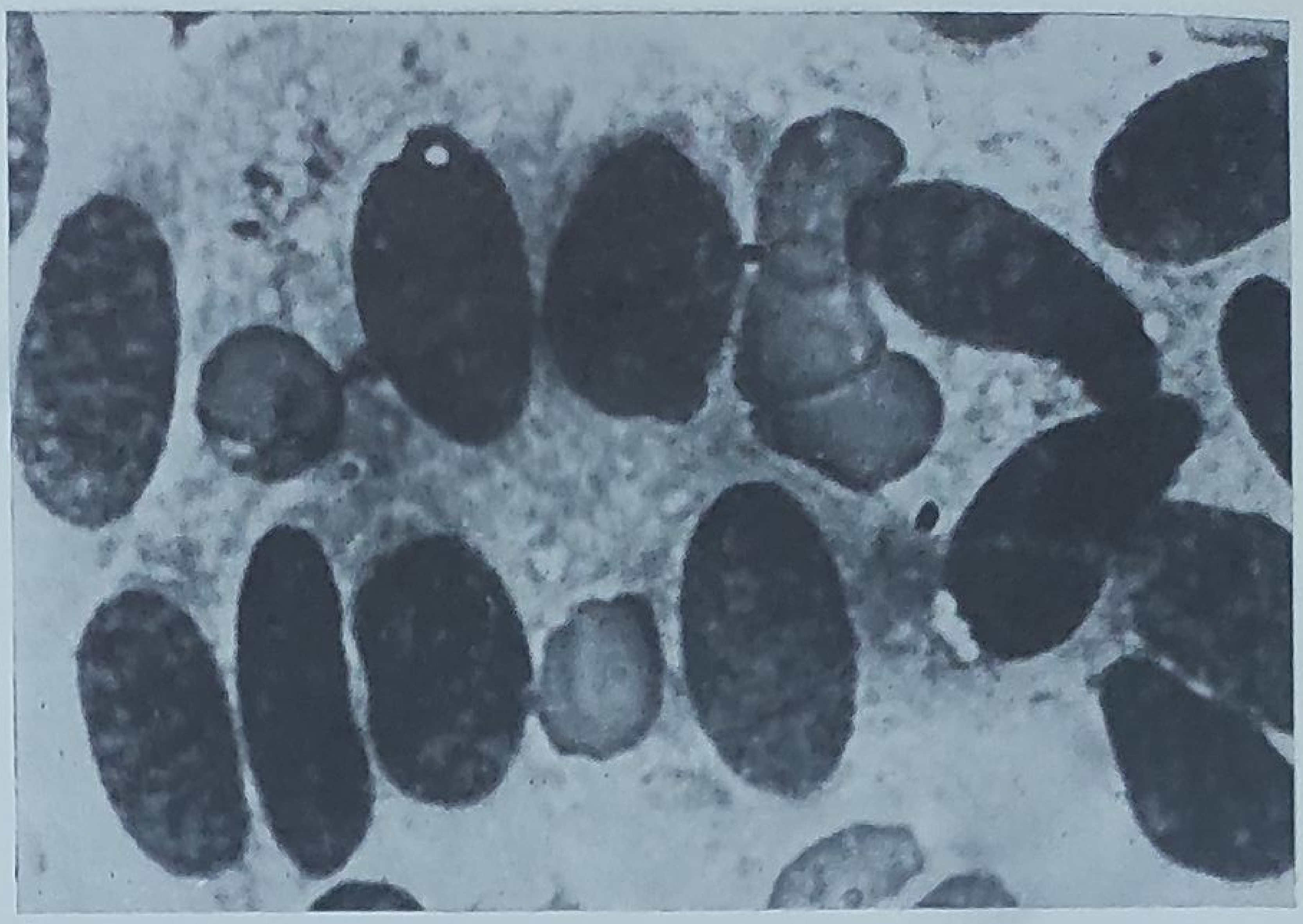
◀ FIG. 370 Sarcom fuzocelular. Celule ovalare cu cromatina nucleară compactă,

FIG. 371 Idem. Se observă și celule rotunde, una cu doi nuclei.
▼





▲
FIG. 372 Sarcom fuzocelular. Grup compact de fibroblaşti fără citoplasmă.

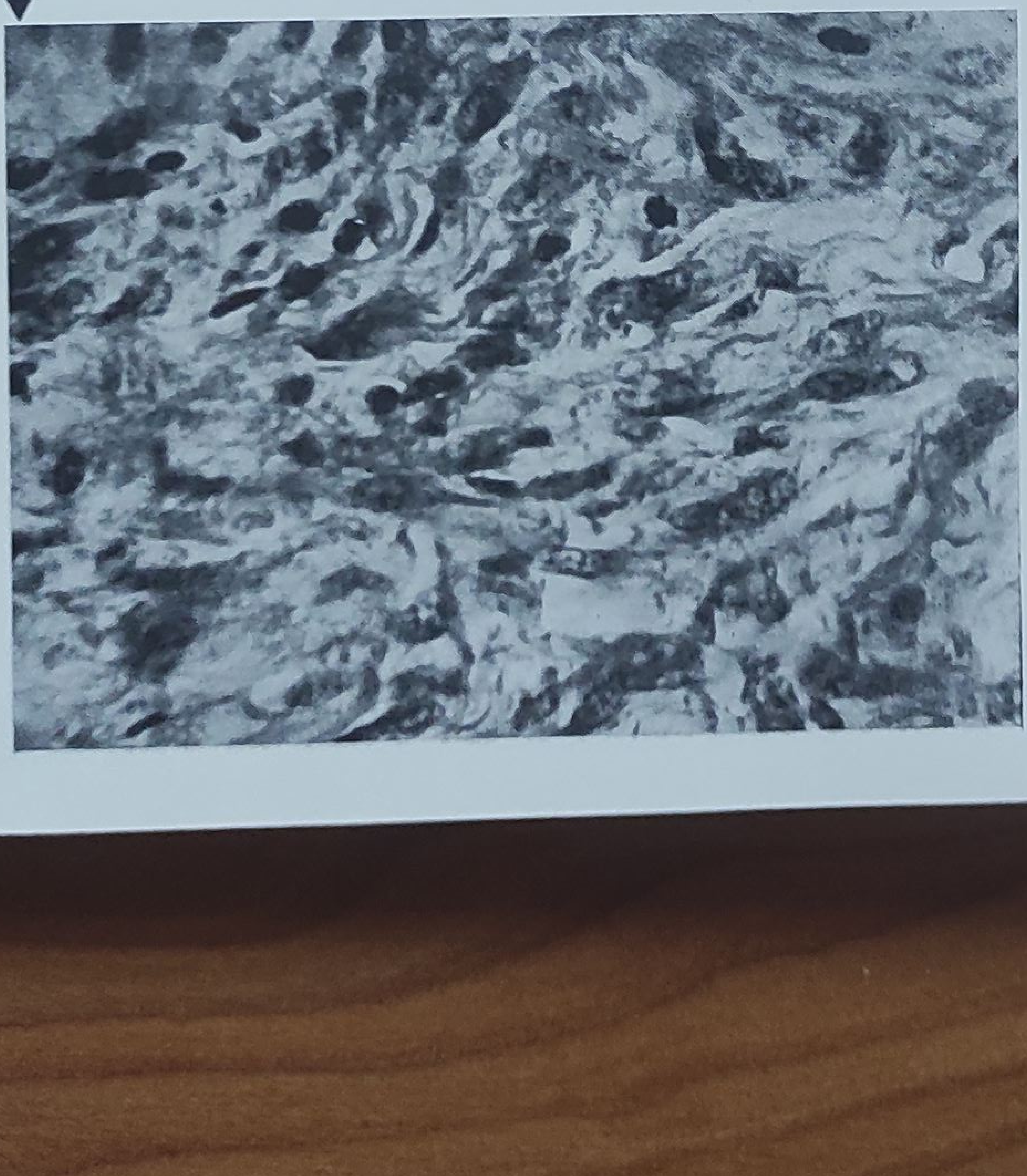


▲
FIG. 373 Idem. Structură reticulară a nucleului, nucleoli puţini la număr sau absenţi, citoplasmă vizibilă. Forma şi gruparea celulelor aminteşte de celulele epiteloide.

FIG. 375 Fibrosarcom. Celule fibroase alungite cu citoplasma fuzionată. Nucleul vezicular fără nucleoli.
▼



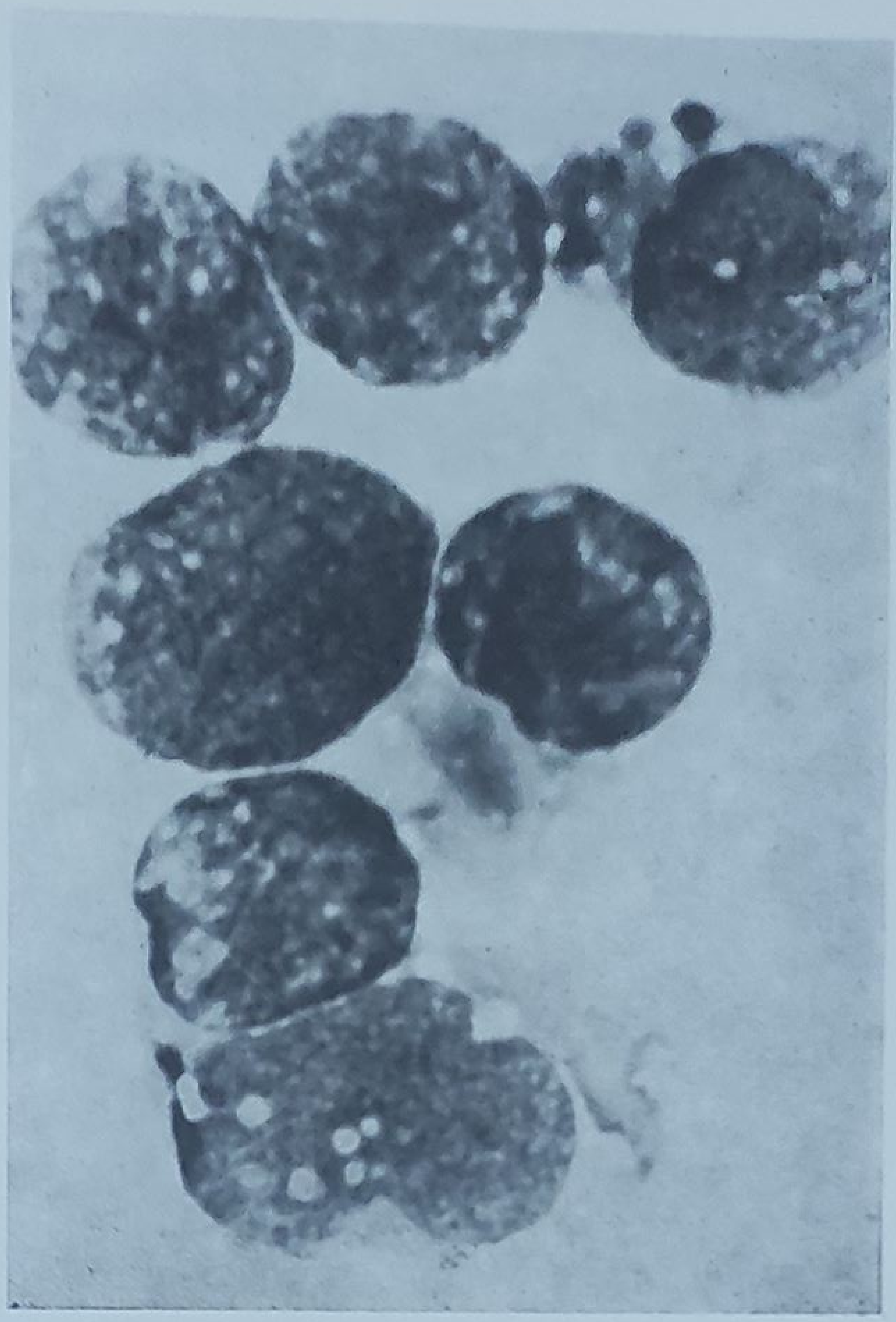
FIG. 374 Fibrosarcom. H—E, 40×10
▼

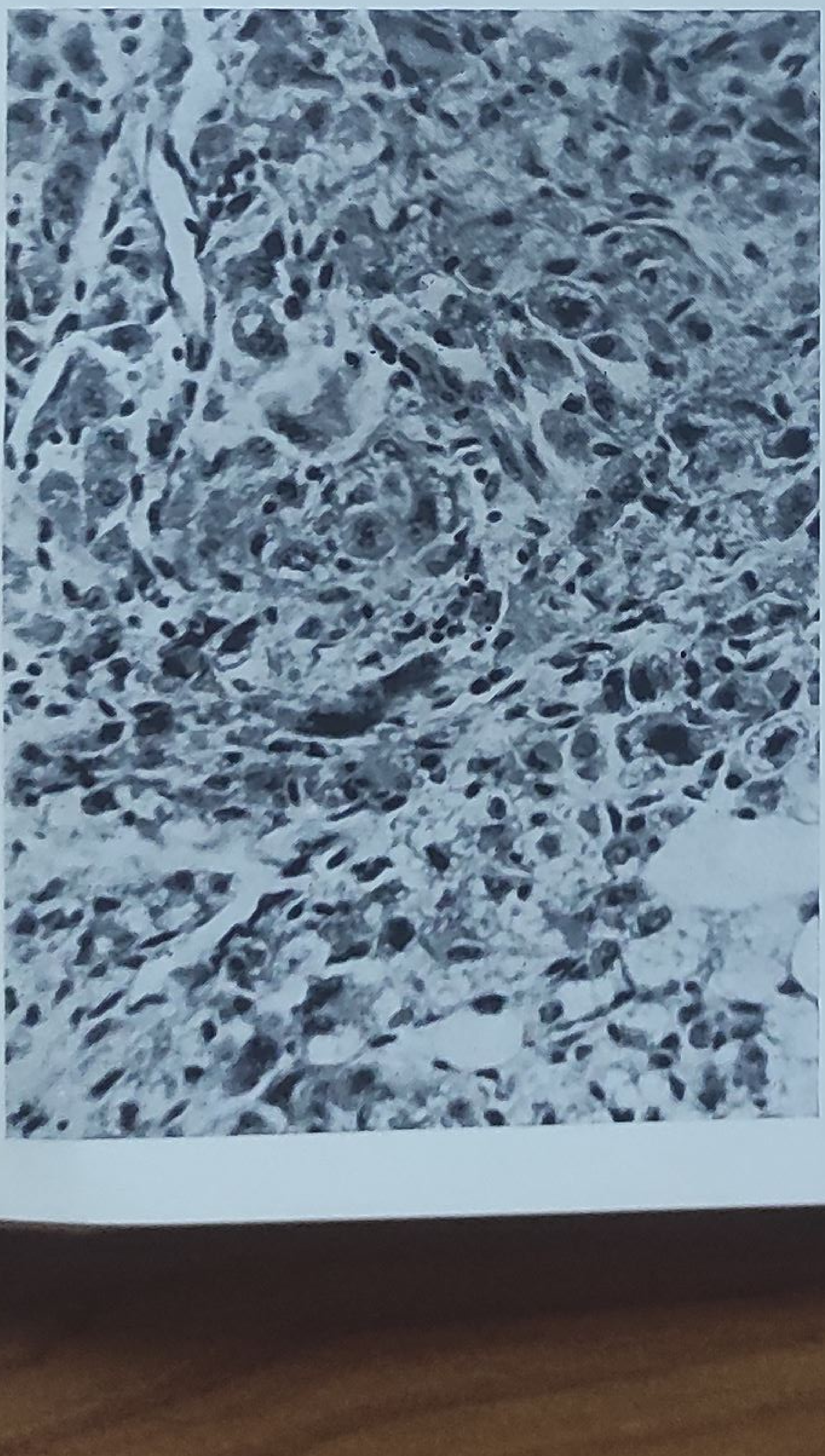




▲
FIG. 376 Fibrosarcom. Celulă in nucleul căreia se observă o condensare ovalară cu aceeaşi structură care se continuă printr-o prelungire fibroasă.

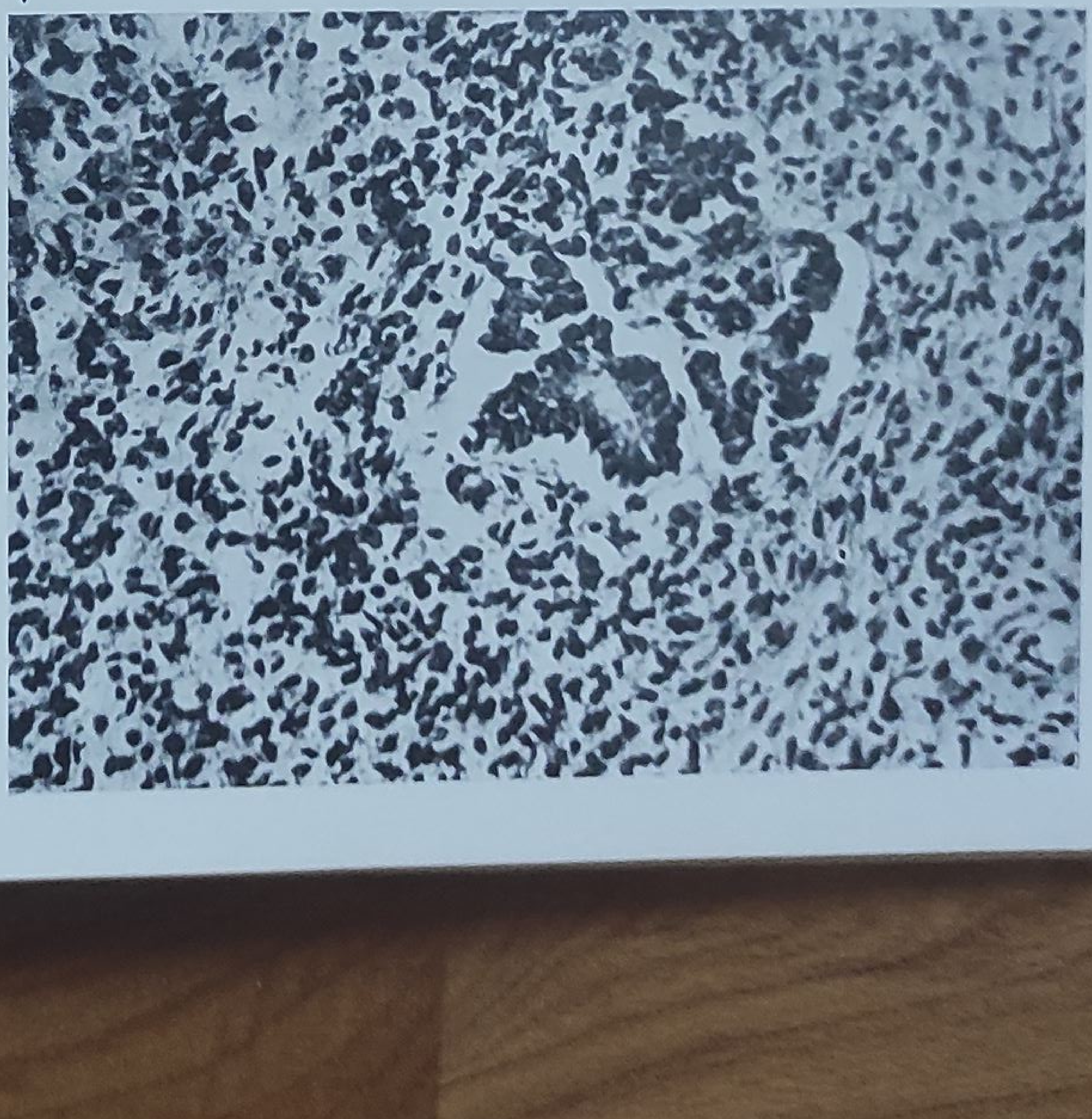
FIG. 377 Angiosarcom. Celule mari de tip sarcomatos, cu structura grosolană ▶ a nucleului, cu corpusculi nucleari.

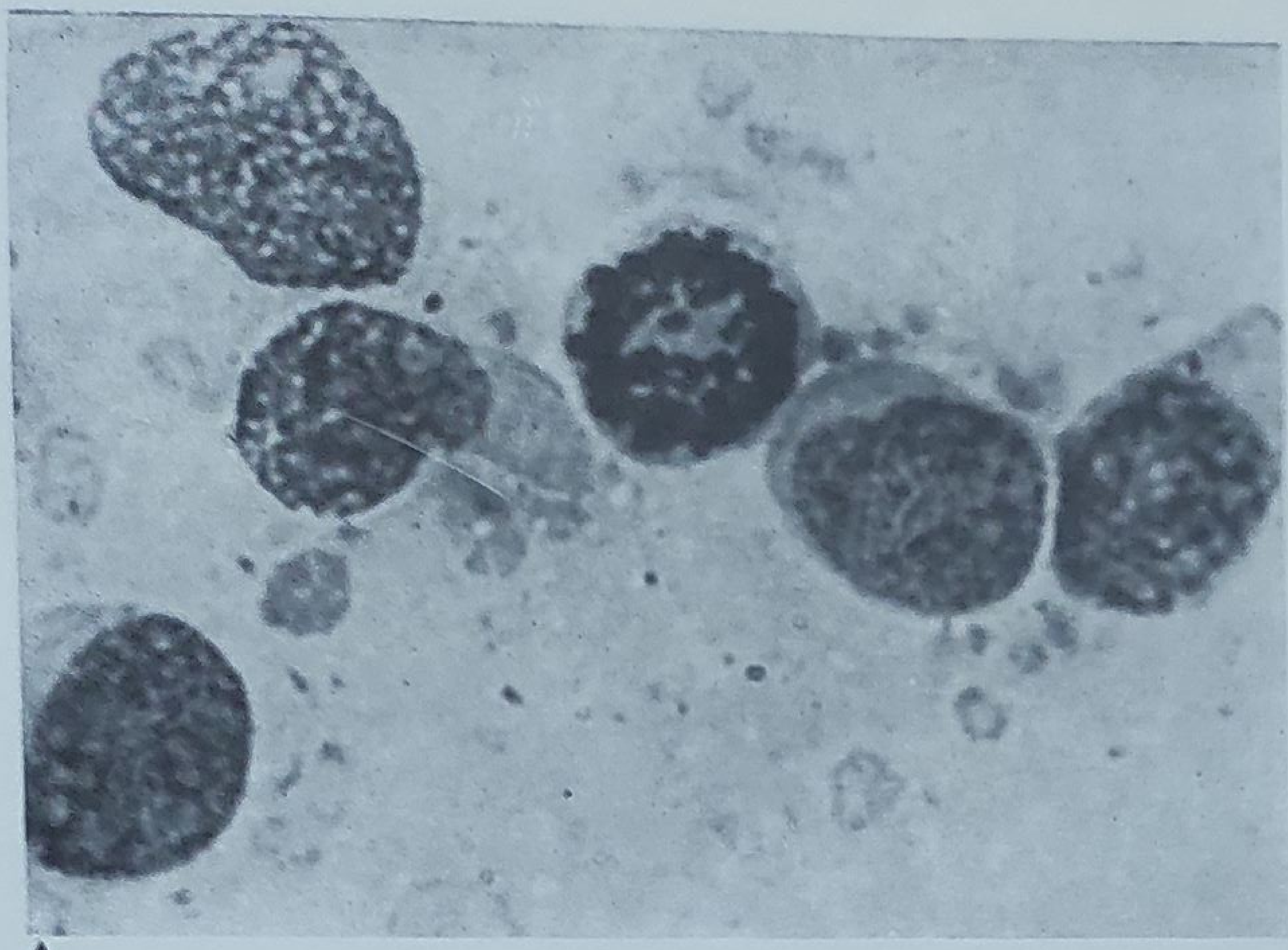




◀ FIG. 378 Liposarcom. H—E, 80×10

FIG. 379 Tumoare malignă dizembrioplazică. H—E, 8×10
▼





▲
FIG. 380 Teratom malign. Celule reticulare cu aspect sarcomatos. Mitoză.

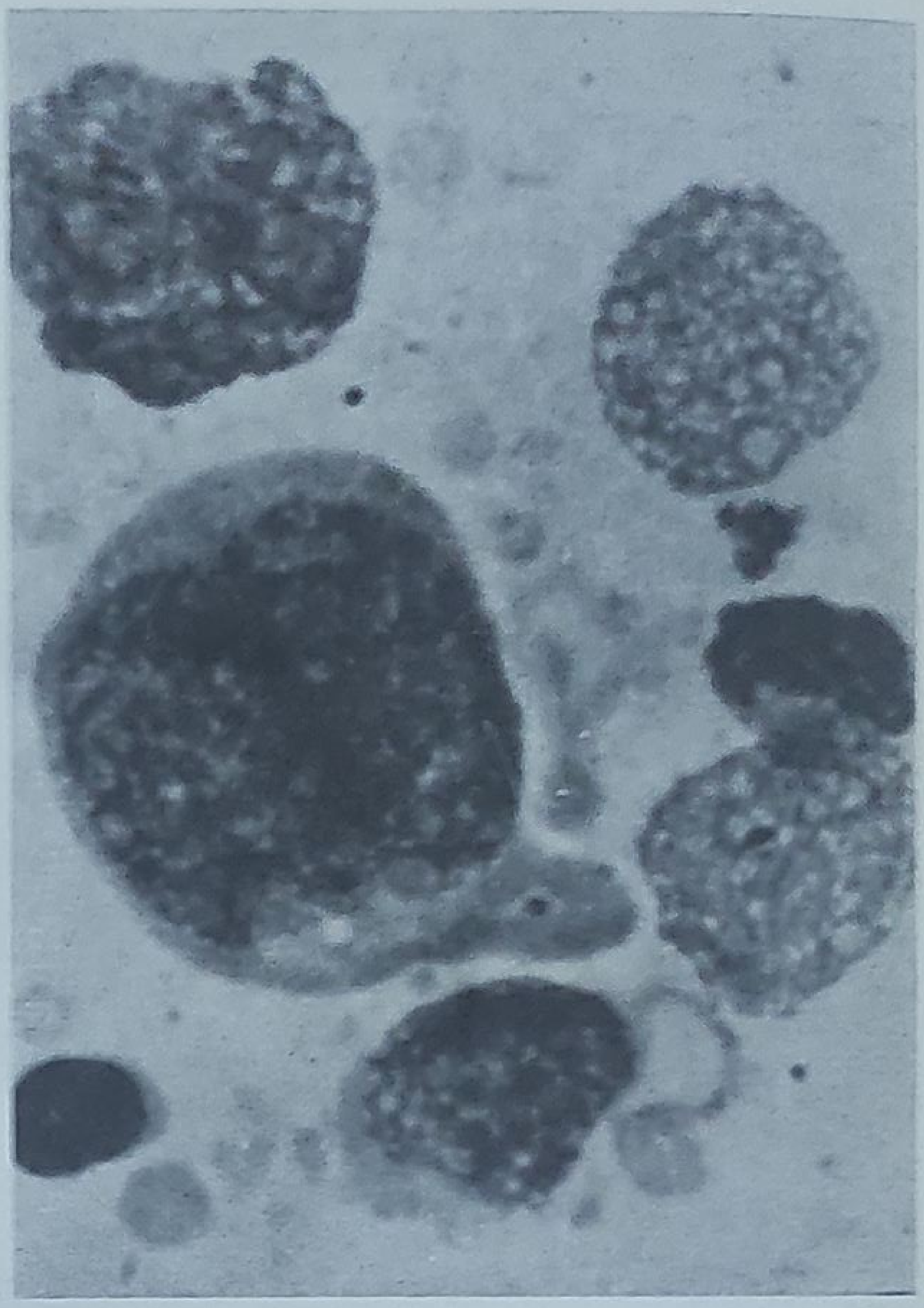
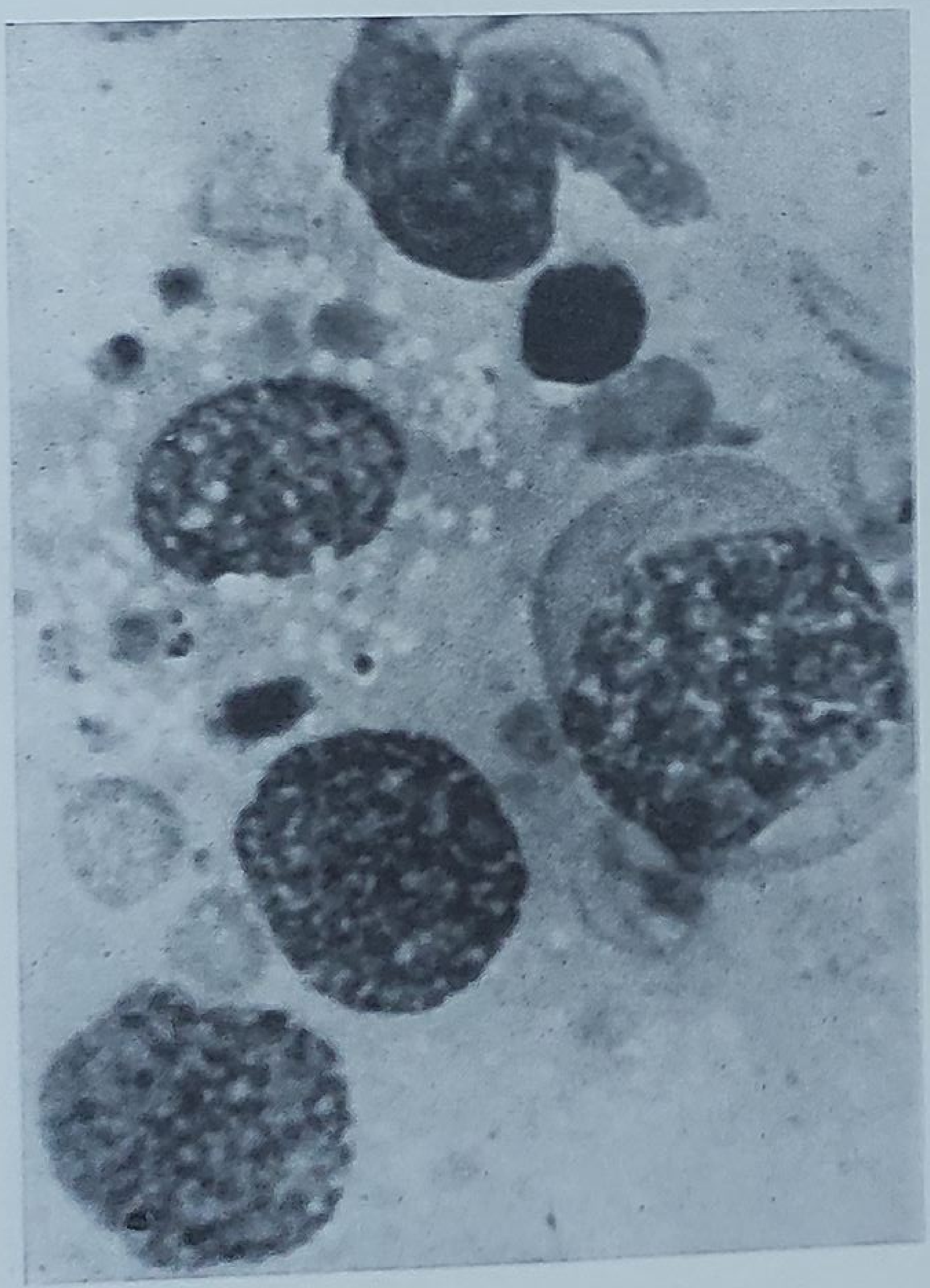
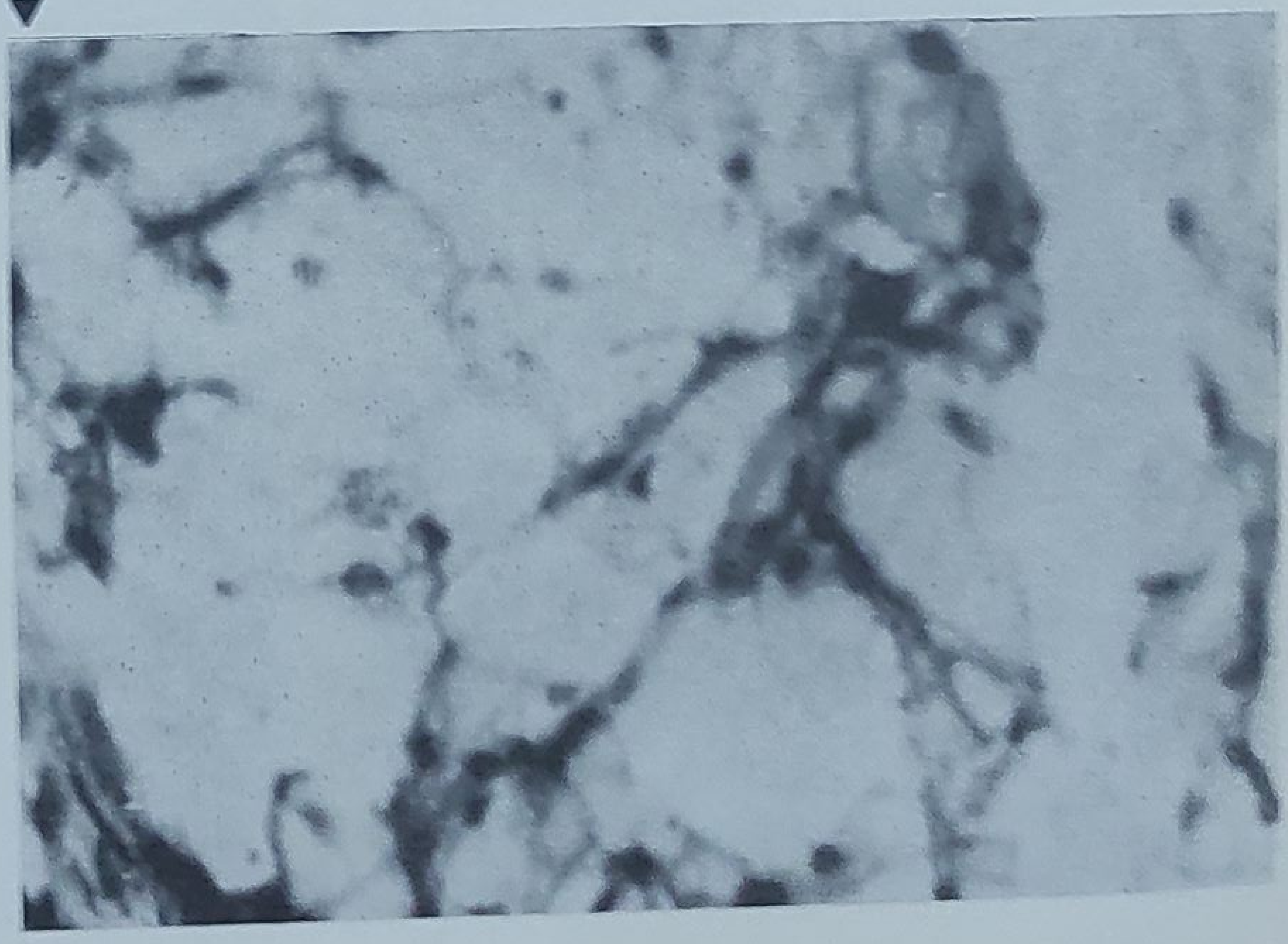


FIG. 381 Idem. Pleomorfism, celulă mare cu nuclei în oglindă. ▶



◀ **FIG. 382** Idem. Celulă macrofagă.

FIG. 383 Hernie. Septuri conjunctive cu celule alungite, fuziforme, delimitînd celule grăsoase.
▼



constant negativă în aceste tumori, cu toată originea lor paraganglionară (din ţesutul cromafin) (Fig. 358, 359).

Glomusul jugular apare la baza craniului ca o tumoare bine delimitată; la microscop prezintă spaţii vasculare înconjurate de celule cu aspect epiteloid. Provine din proliferarea unor anastomoze arteriovenoase şi deşi prezintă tendinţă la recidivă, nu metastazează niciodată (Fig. 360).

Fibromul, tumoare benignă, caracteristică ţesutului conjunctiv, apare de multe ori în ţesutul subcutanat ca o formaţiune rotundă sau ovoidă, bine încapsulată, cu o consistenţă variabilă în funcţie de cantitatea de fibre colagene pe care o conţine. Consistenţa mai fermă decît a ţesutului ganglionar arată încă în timpul secţiunii piesei, că este probabil vorba de o tumoare cu componentă fibromatoasă. Examenul microscopic nu prezintă dificultăţi în ce priveşte recunoaşterea naturii tumorii care este constituită din celule fuziforme, fibroblastice, dispuse în fascicule ce se întretaie formînd uneori vîrtejuri. Celulele nu prezintă atipii şi sînt separate între ele printr-o cantitate variabilă de fibre colagene. Mitozele sînt rare şi totdeauna tipice. Vascularizaţia bogată de la nivelul fibroamelor superficiale (dermatofibroame) justifică supoziţia originii lor din fibroza unei hiperplazii vasculare şi termenul de hemangiom sclerozat. Dificilă este doar interpretarea unor aspecte care ar putea indica un potenţial de evoluţie malignă: inegalităţile nucleocitoplasmatice, mitozele mai numeroase şi uneori atipice şi în special distrofia mixomatoasă. De multe ori, diagnosticul diferenţial între un fibrom celular şi un fibrosarcom bine diferenţiat este tranşat numai de evoluţia clinică (Fig. 361).

Examenul citologic este destul de puţin concludent, de cele mai multe ori nu obţinem celule din aceste formaţiuni fibroase ferme, ci doar cîteva celule cu nucleii ovalari, alungiţi care se continuă, la un pol, cu fibre conjunctive. Citoplasma este redusă sau lipseşte, nucleii au o structură grunjoasă, fără nucleoli, ceea ce îi deosebeşte de fibroblaştii din sarcomul fusocelular.

Neurinomul sau *neurofibromul* apare ca o tumoare asemănătoare fibromului, de consistenţă totdeauna fermă, elastică. Se recunoaşte cu uşurinţă la microscop după dispoziţia caracteristică, în şiruri paralele, în palisadă, a celulelor fusiforme prelungite, a căror proliferare formează tumoarea, celule avînd originea în teaca lui Schwann. Pentru neurinom este de asemenea caracteristică prezenţa unui număr apreciabil de mastocite (Fig. 362). Prezenţa unei cantităţi apreciabile de ţesut conjunctiv, în special de fibre colagene, justifică termenul de neurofibrom. Cînd tumoarea este constituită dintr-o hiperplazie a endonervului care cuprinde în ţesătura ei fibre nervoase, hiperplaziate şi ele, se vorbeşte de *nevrom plexiform*, tumoare ce apare în regiunea cervicală, uneori în legătură cu secţiunea unei ramuri nervoase. Examenul citologic al acestor tumori nu este atît de caracteristic încît să permită diagnosticul de certitudine. Pe frotiu, celulele apar în general mici, ovoide sau fuziforme, cu structura compactă a nucleului, fără nucleoli şi citoplasmă vizibilă. Printre aceste celule se găsesc şi celule conjunctive, fibroblastice, alungite, cu reţeaua de cromatină mai puţin densă (Fig. 363).

Unele formaţiuni tumorale mai moi prezintă aspectul unui *xantom* sau xantogranulom. Aceste formaţiuni au o culoare gălbuie pe secţiune, ceea ce le justifică numele; microscopic se recunoaşte o hiperplazie de celule conjunctive cu tendinţa de a acumula în citoplasmă, picături de grăsime şi de a se transforma în celule xantomatoase, cu citoplasmă spumoasă. În afara fibroblaştilor şi a acestor celule îngrăşate, se întîlnesc celule gigante multinucleate de corp străin. Cînd nucleii se dispun la periferia celulei sub formă de coroană, aceste celule se numesc celule Touton şi sînt caracteristice xantomului, în special formele mari, conţinînd pe lîngă grăsime, pigment sanguin. Citologic, se bănuieşte o astfel de tumoare cînd puncţia unei formaţiuni (de obicei unică) pune în evidenţă celule spumoase, cu nucleu central, spre deosebire de celulele adipoase obişnuite, cu nucleu periferic. Prezenţa celulelor Touton, celule mari, ce conţin în centru picături de grăsime şi la periferie nuclei în coroană, permite diagnosticul. Tumoarea se diferenţiază cu uşurinţă de o tuberculoză, în care celulele gigante sînt însoţite de o altă categorie de celule, ca şi de o micoză (în care pot apărea celule xantomatoase), şi aproape întotdeauna de supuraţie.

O consistenţă mai puţin fermă o prezintă *lipomul*, tumoare bine circumscrisă, de obicei lobulată, avînd pe secţiune o culoare galbenă caracteristică ţesutului adipos şi prezentînd, la microscop, aspectul aceluiaşi ţesut. Dacă apare în regiuni caracteristice adenopatiilor, mai ales la bolnavi de sistem, poate produce confuzie, sugerînd un ganglion hipertrofiat. În aceste cazuri, examenul frotiului obţinut din materialul puncţionat precizează natura tumorii. Figurile 364 şi 365 reprezintă frotiul obţinut prin puncţia unui presupus limfom apărut în regiunea inghinală a unei paciente cu boala Hodgkin, care în prealabil fusese iradiată. Cantitatea apreciabilă de ţesut conjunctiv dezvoltat alături de celulele adipoase caracteristice, rotunde, cu nucleu periferic, este urmarea acestei iradieri.

Tumori maligne (sarcoame)

Foarte rar poate o adenopatie să fie simulată clinic de sarcoame ale părţilor moi. Cînd tumoarea

este superficială, ea se recunoaşte destul de uşor după caracterul infiltrativ, puţin delimitat al leziunii, în contrast cu forma policiclică, bine delimitată de ţesuturile învecinate, a unei adenopatii. Cînd tumoarea sarcomatoasă este însă mai profundă şi palparea ei dificilă, diferenţierea clinică faţă de o adenopatie se face mai greu. În acest caz trebuie să recurgem la investigaţia prin puncţie şi biopsie.

Sarcomul este tumoarea malignă a ţesuturilor de origine mezodermică şi mezenchimatoasă şi variază mult ca aspect clinic şi microscopic şi uneori şi în ce priveşte comportarea. Aspectul caracteristic de carne de peşte nu este constant. În formele nediferenţiate, cu celularitate bogată, poate avea un aspect mai degrabă encefaloid. În cazul unor distrofii sau diferenţieri, ţesutul tumoral poate să amintească de cartilaj sau de os.

Aspectul matur al ţesutului de origină nu se mai recunoaşte în formele nediferenţiate, aproape complet lipsite de interstiţiu şi formate, exclusiv, din celule. În formele care prezintă un anumit grad de diferenţiere se recunosc particularităţile unor ţesuturi mezenchimatoase (aspectul celulelor, fibrele, substanţa fundamentală).

*

Dintre formele nediferenţiate, *sarcomul cu celule rotunde* este format din celule mici, rotunde, cu nucleu mare şi citoplasmă redusă, asemănătoare limfoblastelor, fiind lipsit complet de interstiţiu, cu excepţia lacunelor vasculare. Această bogăţie celulară, ca şi tinereţea celulelor şi numărul apreciabil de mitoze permite cu uşurinţă diagnosticul de malignitate, cu toată uniformitatea celulelor. Multe din tumorile diagnosticate în trecut ca atare se pare că au fost, de fapt, tumori maligne limforeticulare. Nu se poate însă contesta apariţia leziunii în ţesuturile moi, chiar în lipsa unei contiguităţi cu ţesutul limfoid.

Diagnosticul este foarte uşor în cazul *sarcomului polimorf* constituit din celule de formă şi dimensiuni diferite, de multe ori cu aspect epiteloid, nuclei bizari şi cele mai atipice mitoze. Numărul mare de celule gigante, monstruoase, justifică calificativul de gigantocelular atribuit tumorii. Citologia se caracterizează printr-un accentuat pleomorfism celular cu numeroase mitoze şi frecvente celule în care se observă o condensare circulară a citoplasmei în jurul nucleului (Fig. 366, 367). De un tip deosebit sînt unele celule tumorale mari, diforme, « celule în paraşută » cum le denumeşte Söderström (Fig. 368, 369).

În contrast cu sarcomul polimorf, *sarcomul fuzocelular* prezintă un aspect monomorf fiind format din celule fuziforme, ce amintesc fibroblaştii (sarcom fibroblastic) şi sînt dispuse unele lîngă altele, în benzi ce se împletesc şi se încrucişează în toate direcţiile, separate între ele doar prin lacune vasculare. Celularitatea tumorii şi numărul mare de mitoze întîlnite în mod obişnuit permit diagnosticul în lipsa unor atipii mai exprimate. Celulele seamănă în ansamblu cu cele din fibrom, fiind ovoide, alungite. Ca structură însă au un pronunţat caracter blastic sau reticular tînăr. Nucleul are o structură reticulară dar cu grunji de cromatină mai compacţi, denşi, conţinînd mulţi nucleoli mai palizi, de mărimi variate, în general rotunzi. Forma nucleului este alungită, ovalară, mai rar rotundă sau neregulată (Fig. 370, 371). Citoplasma de obicei nu se observă. Abundenţa fibroblaştilor pe frotiu este mare, se întîlnesc în grupuri compacte formînd adevărate bancuri de celule pe un fond clar sau uneori albastru cenuşiu deschis (Fig. 372, 373). Forma lor alungită, cîteodată uşor încurbată şi aşezarea în grup aminteşte de cea a celulelor epiteloide de care se deosebesc însă prin structura mai puţin fină a nucleului ca şi prin prezenţa numeroşilor nucleoli.

*

În formele relativ diferenţiate putem recunoaşte unele aspecte ale ţesuturilor mezenchimatoase mature. Astfel, *fibrosarcomul* sau *sarcomul fibropar* este format din celule mai alungite care diferenţiază în jurul lor fibre colagene. În funcţie de cantitatea acestor fibre, tumoarea prezintă o consistenţă diferită. Abundenţa celulară, numărul de mitoze, atipiile celulare, prezenţa de vase fără perete propriu, permit diagnosticul de malignitate, deşi uneori diferenţierea între un fibrosarcom şi un fibrom celular este, practic, imposibilă şi numai evoluţia clinică elucidează natura leziunii. Cînd interstiţiul tumorii este interesat de un proces de distrofie mucoidă sau mixomatoasă, unii autori vorbesc de un *mixosarcom*. Prezenţa acestei distrofii înclină diagnosticul, în cazuri dificile, spre malignitate. În fibrosarcom, la puncţie, acul intră într-un ţesut mai compact, ferm, fără senzaţia dată de străpungerea capsulei ganglionare. Se extrage material puţin constînd din grunji mici, de consistenţă mai dură, amestecaţi cu sînge. Frotiul este sărac în celule libere detaşate de ţesut din cauza aderenţei puternice de fasciculele conjunctive. Celulele sînt alungite, fuziforme, sau ovoide, au un nucleu central şi o citoplasmă laxă, palidă, amfofilă, celulele mai diferenţiate conţinînd şi granulaţiuni azurofile mici. De cele mai multe ori nucleii apar liberi înotînd într-o masă de citoplasmă amorfă, grunjoasă, presărată cu vacuole. Structura nucleilor este intermediară între fibroblaşti şi fibrocite, unii mai conţin încă nucleoli care dispar cu totul în celulele diferenţiate ajunse la maturitate (Fig. 374—376).

Au o formă ovoidă, alungită, cu cromatina mai compactă, inomogenă, fără nucleoli.

Cînd tumoarea sarcomatoasă schiţează o diferenţiere vasculară, se vorbeşte de *angiosarcom*. Cînd schiţele de lumen vascular sînt delimitate de celule pleomorfe, prezentînd monstruozităţi nucleare, dar amintind endoteliile vasculare, se stabileşte diagnosticul de endoteliosarcom. Mai rar dispoziţia celulelor aminteşte periteliul (hemangiopericitom). Populaţia celulară este relativ rară, ca în orice tumoare în care celulele sînt strîns legate de restul elementelor tisulare. Celulele sînt de tip sarcomatos (Fig. 377), mari, majoritatea lipsite de citoplasmă, reprezentate numai prin nuclei cu grunji de cromatină, mari, grosolani, de formă şi mărime variată; între grunji se disting clarifieri. Unele din aceste celule, mai puţin diferenţiate, au cromatina mai puţin densă observîndu-se şi nucleoli. Citoplasma, acolo unde se observă, este abundentă dar palidă, cu vacuolizări şi zone de condensări care par să înfunde nucleul (celula din mijloc). Alte celule conţin corpusculi rotunzi, compacţi, de aceeaşi culoare ca şi nucleul, probabil fragmente nucleare.

Sarcoamele polimorfe cu atipii şi monstruozităţi deosebit de exprimate sugerează de multe ori un *rabdomiosarcom*. Punerea în evidenţă, în unele celule gigante plasmoidale, a unor schiţe de striaţii (prin colorarea cu hematoxilină ferică Haidenheim) asigură diagnosticul. Tumorile maligne ale ţesutului adipos *(liposarcom)* sînt rarităţi, cu excepţia unor regiuni predilecte cum sînt fosa poplitee sau treimea mijlocie a coapsei cînd, pe lîngă ţesut adipos, predomină aspectul de sarcom mixoid, rotundocelular sau polimorf (Fig. 378).

În cazuri rare, puncţia unui presupus ganglion poate pune în evidenţă un teratom malign (Fig. 379). Celulele din figurile 380—382 reprezintă o astfel de tumoare dezvoltată în părţile moi ale axilei. Caracterul lor morfologic, varietatea de formă şi structură, mitozele, sînt identice cu acelea ale celulelor sarcomatoase. Sînt prezente şi celule macrofage.

Herniile localizate în regiunea inghinocrurală sînt adeseori confundate cu ganglionii limfatici, mai ales dacă sînt înconjurate de o capsulă fibroasă mai compactă. Puncţia indică cu precizie natura formaţiunilor. După străpungerea capsulei, acul întîlneşte un gol, iar aspiratul va conţine elemente din ţesutul celular subcutanat — septuri conjunctive cu celule alungite, fuziforme, delimitînd vacuole mari şi celule grăsoase (Fig. 383).

BIBLIOGRAFIE

Abrikosov, A.I., Strukov, A.I., *Anatomie patologică*, vol I—II, Bucureşti, Ed. Medicală, 1955.

Ackerman, L.V., *Surgical Pathology*, C.V. Mosby & Co., Saint Louis, 1964.

Anastassiades, O.T., Pryce, D.M., *Immunological significance of the morphological changes in lymph nodes draining breast cancer*, Brit. J. Cancer, 1966, 20, 239—249.

André J., Schwartz, R., Mitus, W., Dameshek, W., *The morphologic response of the lymphoid system to homografts* Blood, 1962, 19, 313—324.

Askonas, B.G., Rhoades, J.M., *Immunogenicity of antigen-containing RNA preparations from macrophages*. Nature, 1965, 205, 470—474.

Astaldi, G., Lisirwicz, J., Yalçin, B., Cichocki, T., *Current studies on lymphocyte immunological functions*. Boll Ist. Sieroter. Milanese, 1972, 51, 379—392.

Bedivan, M., Pascu, F., *Morphological changes of the thymus in premature new-borns under different pathological conditions*. Rev. Roum. Endocrin., 1971, 8, 17—19.

Berceanu, St., Gociu, M., Grozea, P., *Sistemul reticulo-endotelial*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1967.

Berg, J., *Morphological evidence for immune response to breast cancer; an historical review*. Cancer, 1971, 28, 1453—1470.

Bessis, M., *Cellules du sang normale et pathologique*, Masson et Cie., Paris, 1972.

Billigham, R.E., *Evidence for cytopathic effects of lymphocytes*. Transplantation, 1967, 5, 976—985.

Black, M.M., Kerpe, S., Speer, F.D., *Sinus histiocytosis of lymph nodes in cancer*. Amer. J. Path., 1953, 29, 505—521.

Blomgren, H., *Studies on the proliferation and immunological competence of mouse thymic cells*. Tryckeri Balder, Stockholm, 1972.

Boyse, E.A., Old, L.J., *A comment on the genetic data relating to expression of TL antigenes*. Transplantation, 1971, 11, 561—580.

Burnet, F.M., *The clonal selection theory of acquired immunity*. Cambridge Univ. Press, London, 1959.

Burnet, F.M., *Self and not-self*. Melbourne-Cambridge University Press, Melbourne-Cambridge, 1969.

Burkitt, D., *Sarcoma involving jaws in African children* Britt. J. Surg., 1958, 46, 218—223.

Burkitt, D., O'Conor, G.T., *Malignant lymphoma in African children. A clinical syndrome*. Cancer, 1961, 14, 258—269.

Burkitt, D.P., Wright, D.H., *Burkitt's lymphoma*. Livingstone, Edimburgh-London, 1970.

Chiricuţă, I., Munteanu, S., Rişcă, M., Simu, G., *Cancerul colului uterin*, Ed. Dacia, Cluj, 1972.

Cooper, M.D., Lawton, A.R., *The development of the immune response*. Scientific Amer., 1974, 231, 59—72.

Coppleson, L.W., Factor, R.M., Strum, S.B., Graff, P.H, Rappaport, H., *Observerer disagreement in the clasification and histology of Hodgkin's disease*. J. Nat. Cancer Inst., 1970, 45, 731—740.

Crişan, M., Chiricuţă, I., Mureşian, T., Simu, G., Răşinaru, F., *Limfocitele formatoare de rozete spontane la paciente cu cancer mamar*. Consfătuirea anuală de imunologie, Bucureşti, 1974, 39.

Diculescu, I., Onicescu, D., Rîmniceanu, C., *Histologie specială*, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1971.

Diebold, J., *Les différentes cellules constituant les granulomes* Ann. Anat. Path., 1976, 21, 1, 23—36.

Dominici, H., *De l'origine lymphatique ou myéloide des polynucléaires ou leucocytes granuleux à noyau polymorphe*. Folia Hemat. 1909, 8, 97—106.

Dougherty, T.F., *Modern Medicine*, 1958, 26, 96.

Dorfman, R.F., *Histopathologic classification of malignant lymphomas other than Hodgkin's disease*. R. Lee Clark, ed. VII[th] National Cancer Conf., J.B. Lipincott Co., Philadelphia, 1973, 361—368.

Duhamel, G., *Histopathologie du ganglion lymphatique*. Masson & Co., Paris, 1969.

Evans, R.W., *Histological appearances of tumours*. Livingstone, Edinburgh-London, 1968.

Frizzera, G., Moran, E.M., Rappaport, H., *Angioimunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia*. Lancet, 1974, 1, 1070—1073.

Galaczi, A., *Comunicare personală*, 1974.

Gérard-Marchant, R., *Conceptions nosologiques actuelles de lymphomes malins non hodgkiniens*. An. Anat. path. 1974, 19, 149—162.

Halmos, S., Lupşaiu, S., Ariton, N., Macavei, I., Crişan, M., *Observations concerning the identification of spontaneous rosette formation in chronic lymphatic leukemia (CLL) and Hodgkin's disease (HD); relative and absolute rosette number*. Medical Days of Cluj; problems of oncology, Cluj, 1974, 268.

Humphrey, J.H., White, R.G., *Immunology for students of medicine*. III[rd] ed., Blackwell Sc. Publ., Oxford-Edinburgh, 1970.

Ionescu, V.T., *Citodiagnosticul tumorilor maligne*. Ed. Medicală, Bucureşti, 1968.

Jones, S.E., Fuks, Z., Bull, M., Kadni, M.E., Dorfman, R.F., Kaplan, H.S., Rosenberg, S.A., Kim, H., *Non-Hodgkin's lymphomas; Clinico-pathologic correlation in 450 cases*. Cancer, 1973, 31, 806—823.

Kellner, B., Lapis, K., Eckhardt, S., *A nyrokcsomok daganatai*. Akadémiai kiado, Budapest, 1965.

Kellner, A.R., Kaplan, H.S., Lukes, R.J., Rappaport, H., *Correlation of histopathology with other prognostic indications in Hodgkin's disease*. Cancer, 1968, 22, 487—499.

Kiricuţă, I., Simu, G., Toma, V., *Thymus involution in tumourbearing hosts; mechanisms and possible significance.* Arch. Geschwulstforsch., 1970, 35, 6—12.
Kyriasis, A.A., Esterly, J.R., *Development of lymphoid tissues in the human embryo and early fetus.* Arch. Path., 1970, 90, 348—353.
Lagarde, G., Chauvergne, J., Hoerni, B., *La maladie de Hodgkin.* Masson & Co., 1971.
Lennert, K., *Lymphknoten. Cytologie und Lymphadenitis.* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1961.
Lennert, K., *Follicular lymphoma, a special entity of malignant lymphomas.* European Div. Int. Soc. Haem., E.E. Polli, A.T. Maiolo, ed., Milan, 1971, 109—122.
Lortholary, P., Diebold, J., *L'adénogramme et la biopsie ganglionnaire,* Conc. Méd., 1975, 97, 2, 155—168.
Lukes, R.J., Collins, R.D., *The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease.* Cancer Res., 1966, 26, 1063—1080.
Lukes, R.J., Butler, J.J., Hicks, E.B., *Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture.* Cancer, 1966, 19, 317—344.
Lukes, R.J., Tindle, B.H., Parker, J.W., *Reed-Sternberg-like cells in infectious mononucleosis.* Lancet, 1969, 2, 1003—1004.
Lukes, R.J., Collins, R.D., *Immunological characterization of human malignant lymphomas.* Cancer, 1974, 34, 1488—1503.
Lukes, R.J., Tindle, B., *Immunoblastic lymphadenopathy: a hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease.* New England J. Med., 1975, 292, 1—8.
Lupu, N., *Limfogranulomatoza malignă.* Ed. Academiei R.P.R., Bucureşti, 1964.
Macavei, I., Hărăguş, S., Perianu, S., Papilian, V.V., Cofaru, D., *Contribuţii la studiul unor aspecte anatomo-clinice ale patologiei ganglionare.* Clujul Med., 1957, 30, 109—117.
Macavei, I., Halmoş, S., *Leukemic lymphocyte behaviour in mixed or PHA stimulated cultures.* Rev. Roum. Méd. Int., 1973, 10, 315—320.
Macavei, I., *Semnificaţia imunologică a grupărilor circulare de celule hematopoetice in vitro şi in vivo.* Al III-lea Simpozion Naţional de Imunologie; alergia în clinică şi în experiment. Vol. II, Iaşi, 1972, 80—95.
Macavei, I., Giurgiuman, M., Halmoş, S., Crişan, M., *Lymphocyte cultures and the rosette test in malignant lymphoma.* Zilele Medicale Cluj, Probleme de Oncologie, 1974, 279.
Mackay, I.R., Burnet, F.M., *Autoimmune diseases,* Ch. C. Thomas Publ., Springfield, 1963.
Mackler, B.F., *Role of soluble lymphocyte mediators in malignant tumour destruction.* Lancet, 1971, 2, 297—301
Masson, P., *Tumeurs humaines.* Maloine S.A., Paris, 1956
Mathé, G., Pouillart, P., Hayat, L., Schwarzenberg, L. Sterescu, M., *Un facteur essentiel pour les indications thérapeutiques et le pronostic des leucémies aiguës: leur subclassification cytologique.*
Mathé, G., Pouillart, P., Steresco, M., Amiel, J.L., *Subdivision of classical varieties of acute leukemias. Correlation with prognosis and cure expectancy.* Europ. J. Clin. Biol. Res., 1971, 16, 554—560.
Mathé, G., Rappaport, H., *Types histologiques des hématosarcomes.* O.M.S., Genève, 1973.
Maximov, A., *Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und in postfetalen Leben des Säugetiere.* Folia Haemat., 1909, 8, 125—134.
Mesrobeanu, I., Berceanu, S., *Imunobiologie, Imunochimie, Imunopatologie.* Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1975.
Micu, D., Grozea, P., Maximilian, S., Mihăilescu, E., *Puncţia ganglionară în clinică.* Ed. Academiei R.P.R., Bucureşti, 1964.
Micu, D., *Citologia organelor limfoide.* Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1973.
Miller, J.F.A.P., *Immunological significance of the thymus of the adult mouse.* Nature, 1962, 195, 1318—1320.
Miller, J.F.A.P., Osoba, D., *Current concepts of the immunological function of the thymus.* Physiol. Rev., 1967, 47, 437—520.
Miller, J.F.A.P., Mitchell, G.F., *Thymus and antigen-reactive cells.* Transplant. Rev., 1969, 1, 4—42.
Moeschlin, K., *Spleen puncture.* Heinemann, London, 1951.
Moraru, I., Sulică, A., *Recunoaşterea imunologică şi mecanismele prin care se realizează.* Progrese recente în disciplinele imunologice. Ed. Medicală, Bucureşti, 1969, 93—118.
Moraru, I., *Histoenzymology of regional lymph nodes in transylol treated animals with prolonged tolerance for skin homograft.* International Symposium of Immunology: Differentiation and function of lymphoid cells. Sinaia, 1973.
Moraru, I., Sulică, A., Medeşan, C., Laky, D., Cotuţiu, C. Tomescu, E., *Aspecte histopatologice şi ultrastructurale în tumori induse experimental la şoarece prin hiperimunizare.* Sesiunea Ştiinţifică anuală de Anatomie Patologică a Institutului Victor Babeş. Bucureşti, 1974.
Mureşan, A., *Über einige morphologische Befunde betreffend die Histogenese des Lymphdrüsenretothelsarkomas.* Zbl. Allg. Path. Path. Anat., 1958, 97, 577—585.
Mureşan, A., *Anatomie Patologică.* Ed. Medicală, Bucureşti, 1962.
Nicolau, C.T., Nicoară, S.T., *Progrese în tehnicile hematologice uzuale.* Ed. Medicală, Bucureşti, 1966.
Nossal, G.J.V., Ada, G.L., *Antigens, lymphoid cells and the immune response.* Academic Press, New York, 1971.
O'Conor, G.T., *Malignant lymphoma in Africa children; a pathological entity.* Cancer, 1961, 14, 270—283.
Order, S.E., Hellman, S., *Pathogenesis of Hodgkin's disease* Lancet, 1972, 11, 571—573.
Papilian, V.V., *Curs de histologie,* vol. I—II, I.M.F., Cluj, 1973.
Pappenheim, A., *Zu vorstehender Mitteilung Dominici's.* Folia Hemat., 1909, 8, 107—110.
Pavlovsky, A., *La puncion ganglionar.* Lopez, Buenos Aires, 1934.
Peckham, M.J., Copper, E.A., *Proliferation characteristics of the various classes of cells in Hodgkin's disease.* Cancer, 1969, 24, 135—146.
Picard, R., Kerneis, J., Bruneau, Y., Gordéeff, A., *La confrontation histo-cytologique des ganglions biopsiés. Son intérêt dans le diagnostic des adénopathies et particulièrement dans la maladie de Hodgkin.* Presse Méd., 1960, 68, 1203—1206.
Popa, G., *Citodiagnosticul prin puncţie în practica medicală,* Ed. med., Bucureşti, 1971.
Popa, R., *Histodiagnosticul în practica medicală; biopsia.* Ed. Transilvania, Cluj, 1932.
Popa, R., *Anatomie Patologică Specială.* I.M.F., Cluj, 1950.
Popa, R., Quai, I., Simu, G., *Septicemii post abortum cu stafilococi antibioticorezistenţi.* Obst. Ginec., 1958, 6, 69—75.
Răileanu, C., Răileanu-Motoiu, I., *Atlas de hematologie clinică.* Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1974.
Raff, M.C., *T and B lymphocytes and immune responses.* Nature, 1973, 242, 19—23.
Rappaport, H., Winter, W.J., Hicks, E.B., *Follicular lymphoma. A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 235 cases.* Cancer, 1956, 9, 792—821.
Rappaport, H., Ramot, B., Hulu, N., *The pathology of so-called Mediteranian abdominal lymphoma with malabsorption.* Cancer, 1972, 29, 1502—1511.
Rappaport, H., *Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Hematopoetic System,* section III, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1966, 8, 98.

Rappaport, H., Strum, S.B., *Vascular invasion in Hodgkin's disease*. Cancer, 1970, 25, 1304—1313.

Ripanet, J., Dumont, J., *Apports récents de l'histopathologie dans la connaissance de la maladie de Hodgkin*. Bull. Cancer, 1971, 58, 21—44.

Robbins, S.L., *Pathologic bases of disease*. W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974.

Rohr, K., *Das menschliche Knochenmark*. G. Thieme, Stuttgart, 1949.

Roitt, I., *Essential Immunology*. Ed. II. Blackwell Sc. Publ., Oxford-London-Edinburgh-Melbourne, 1974.

Roulet, F., *Das primäre Rethotelsarcoma der Lymphknoten*. A Textbook of Virchows Arch., 1930, 277, 15—40.

Rywlin, A.M., Hernandez, J.A., Chasmaritain, D.E., Pardo, V., *Ceroid histiocytosis of spleen and bone marrow in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): a contribution to the Understanding of the sea-blue histiocyte*, Blood, 1971, 37, 587—590.

Saphir, O., *Systemic Pathology*, vol. I—II, Grune et Stratton, New York-London, 1958.

Simu, G., *Relaţii între involuţia timusului şi deprimarea imunităţii în organisme cu cancer*. Oncol. Radiol., 1971, *10*, 399—403.

Simu, G., Csaba, G., *Mast cells in tumour-bearing patients*. Acta Morph. Hung., 1972, 20, 327—338.

Smith, J.L., Clein, G.P., Barker, C.R., Collins, R.D., *Characterization of malignant mediastinal lymphoid neoplasm (Sternberg sarcoma) as thymic in origin*. Lancet, 1973, *1*, 74—76.

Söderström, N., *Fine-needle biopsy*. Almqvist & Wiksell Stockholm, 1966.

Staehl, R., *Diagnostische Drüsenpunktion*. G. Thieme, Leipzig, 1972.

Strum, S.B., Park, J.K., Rappaport, H., *Observation of cells resembling Sternberg-Reed cells in conditions other than Hodgkin's disease*. Cancer, 1970, 26, 176—190.

Strunge, T., *La ponction des ganglions lymphatiques*. Munksgard, Copenhagen, 1944.

Symmers, D., *Clinical significance of pathologic changes in giant follicular lymphadenopathy*. Arch. Path., 1942, 34, 385—396.

Tănăsescu, R., *Diagnosticul hematologic*. Vol. I—II, Ed. Dacia, Cluj, 1974.

Tischendorf, W., *Morphologisch-klinische Beobachtungen bei Erkrankungen des Lymphatischen Gewebes*. G. Thieme, Leipzig, 1942.

Tudoran, G., Brătianu, A., Niculescu, M., *Metode de explorare de laborator, în bolile sistemului hematopoetic şi ale sîngelui*. Ed. Medicală, Bucureşti, 1959.

Uyeda, C.K., Stephens, R.S., Brindger, M., *Cervical smear diagnosis of Hodgkin's disease*. Report of a case. Acta Cytol., 1969, 13, 652—655.

Wegmann, R., *Quelques aspects de l'enzymologie cellulaire: les enzymes appliquées à la médicine*. Gauthier-Villars Mises à Jour, 1970, *5*, 315—368.

White, R.G., *Functional recognition of Immunologically competent cells by means of the fluorescent antibody technique*. G.E.W. Wolstenholme and J. Knight eds: *The immunologically competent cell, its nature and origin*, J. & A. Churchill, London, 1963, 6—19.

Willis, R.A., *Pathology of Tumours*, IVth ed., Butterworth, London, 1967.

van Furth, R., *Mononuclear phagocytes*. F.A. Davis Co., Philadelphia, 1970.

INDEX ICONOGRAFIC – FIGURI ŞI PLANŞE

GANGLIONUL NORMAL

HISTOLOGIE

Aspectul microscopic, Fig. 2
Foliculi primari, Fig. 4
Foliculi secundari, Fig. 5
Capilare sinusoide, Fig. 3
Venule postcapilare, Fig. 7, 8
Zonă paracorticală, Fig. 6

CITOLOGIE

Celulă reticulară mare, Fig. 13
Celule reticulare mici, Fig. 14
Histiocit, Fig. 16
Limfoblast, Fig. 18
Limfocite mari, Fig. 18
Limfocite mici, Fig. 18
Mastocite, Fig. 20
Monocit, Fig. 17

MODIFICĂRI PATOLOGICE ÎN GANGLION

HISTOLOGIE

Histiocitoză paracorticală, Fig. 23
Histiocitoză sinusală, Fig. 22, 317
Transformare blastică paracorticală, Fig. 24

PROCESE INFLAMATORII

HISTOLOGIE

Actinomicoză, Fig. 92, 93
Adenoviroză — hipertrofia centrului germinal, Fig. 48
Adenoviroză — rețea de reticulină normală, Fig. 49
Bruceloză, Fig. 65
Corpusculi Russel — distrofie plasmocitară, Fig. 40
Foliculi epiteloizi, Fig. 38, 39
Histoplasmoză, Fig. 94
Limfadenită reactivă — cer înstelat, Fig. 37
Limfadenită supurată, Fig. 63
Mononucleoză infecțioasă, Fig. 54
Micoză, Fig. 95
Remaniere fibroasă, Fig. 41
Sarcoidoză, Fig. 80, 81, 82
Sarcoidoză — celulă gigantă, Fig. 82
Sifilis; hiperplazie vasculară, celule epiteloide, Fig. 83
Sifilis; noduli epiteloizi; celule Langhans, Fig. 84
Sifilis; foliculi epiteloizi; hiperplazie limforeticulară, Fig. 85
Toxoplasmoză, Fig. 96, 97
Tuberculoză; folicul epiteloid — celule gigante Langhans, Fig. 66
Tuberculoză; necroză cazeoasă; celule Langhans şi epiteloide, Fig. 67
Tuberculoză; necroza rețelei de reticulină, Fig. 68
Tuberculoză; necroză masivă, Fig. 69
Whipple, boala, Fig. 104
Zgîrietura de pisică, boala, Fig. 60

CITOLOGIE

Celule bazofile diferite, Fig. 31, 33, 55
Celule bazofile mari cu citoplasma palidă, Fig. 27
Celule bazofile mari cu citoplasmă abundentă, Fig. 28, 29
Celule bazofile mari cu citoplasmă ingustă, Fig. 31, 32
Celule bazofile de diferite tipuri, mitoză, Fig. 33
Celule bazofile cu nucleu incizat, Fig. 30
Celule bazofile tip blast cultură, Fig. 43, 88
Celule blastice în culturi de limfocite, Fig. 46
Celule cu citoplasmă clară, Fig. 44, 51
Celule epiteloide, Fig. 74, 75, 89
Celulă gigantă corp străin, Fig. 35
Celulă gigantă în sifilis, Fig. 90
Celulă gigantă în tuberculoză, Fig. 74, 77, 78
Celule granulocite neutrofile degranulate, Fig. 62, 63, 64
Celule histiocite, Fig. 86
Celule histiomonocite, Fig. 57
Celule Langhans, Fig. 74, 77, 78
Celule limfoblaşti, Fig. 42, 98
Celule limfocite mari, Fig. 42, 71, 73
Celule limfocite mici, Fig. 42, 70, 73
Celule macrofage, Fig. 15, 98, 100
Celule micronoduli celulari, Fig. 45, 74, 76
Celule mitoze în inflamații, Fig. 34, 50, 52, 58, 86, 91, 103

Celule monocite, Fig. 56, 58, 87
Celule plasmoblast, Fig. 26
Celule proplasmocit, Fig. 25
Celule plasmocite, Fig. 47, 61, 62, 64
Celule plasmocite cu incluziuni, Fig. 101—103
Celule reticulare histiocite mari, Fig. 71, 72, 73
Celule reticulare histiocite mici, Fig. 70
Celule reticulare în placarde, Fig. 36
Celule reticulare degenerate, Fig. 61, 62

PROCESE METABOLICE

HISTOLOGIE

Boala Hand-Schüller-Christian, Fig. 122, 123, 124
Boala Gaucher, Fig. 105, 106
Granulom eozinofil, Fig. 118, 119
Boala Niemann-Pick, Fig. 113

CITOLOGIE

Celule Gaucher lamelare în ganglion, Fig. 107
Celule Gaucher spumoase în ganglion, Fig. 108
Celule Gaucher în măduvă, Fig. 109, 110
Celule Gaucher în splină, Fig. 111, 112
Celule în boala Niemann-Pick, Fig. 114—117
Osteoclaşti în granulom eozinofil, Fig. 120, 121

LEUCEMII ŞI BOLI ASEMĂNĂTOARE

HISTOLOGIE

Leucemie acută, Fig. 128, 129
Leucemie granulocitară cronică, Fig. 127
Leucemie limfatică cronică, Fig. 125, 126
Leucemie plasmocitară, Fig. 130
Plasmocitom, Fig. 131
Reacţie leucemoidă, Fig. 133
Waldenström, boala, Fig. 132

CITOLOGIE

Leucemie granulocitară cronică, Fig. 145
Leucemie limfatică acută, Fig. 143, 144
Leucemie limfatică cronică, Fig. 134—142
Leucemie mielo-monocitară, Fig. 146
Reticuloză histio-monocitară, Fig. 151—156
Waldenström, boala, Fig. 157

TUMORI GANGLIONARE PRIMITIVE (LIMFOAME MALIGNE)

HISTOLOGIE

Limfadenopatie angioimunoblastică, Fig. 257—259
Limfom Burkitt, Fig. 254, 256
Limfom Brill-Symmers, Fig. 158—160
Limfom Hodgkin, formă granulomatoasă, Fig. 213—219
Limfom Hodgkin fibroză, leziuni granulomatoase, Fig. 220
Limfom Hodgkin coexistind cu tuberculoza, Fig. 221
Limfom Hodgkin paragranulom, Fig. 222—224
Limfom Hodgkin formă sarcomatoasă, Fig. 225, 226
Limfom Hodgkin clasificări actuale: hiperplazie limfocitară, Fig. 227
Limfom Hodgkin clasificări actuale: fibroză nodulară, Fig. 228
Limfom Hodgkin clasificări actuale: celularitate mixtă, Fig. 229
Limfom Hodgkin clasificări actuale: depleţie limfocitară, fibroză difuză, Fig. 230
Limfom Hodgkin clasificări actuale: depleţie limfocitară formă reticulară, Fig. 231
Limfom Hodgkin clasificări actuale: coroane de limfocite, Fig. 232
Limfosarcom limfoblastic, Fig. 167, 168
Limfosarcom limfocitar, Fig. 169—172
Limforeticulosarcom, Fig. 192
Reticulosarcom, limfom histiocitar Fig. 173—175
Reticulosarcom nediferenţiat, Fig. 176
Reticulosarcom polimorf, Fig. 177
Retotelosarcom, Fig. 180, 181

CITOLOGIE

Limfom Brill-Symmers, germinoblaşti, Fig. 161—164
Limfom Brill-Symmers, celule reticulare, limfocite, Fig. 164
Limfom Brill-Symmers, vas capilar, Fig. 165
Limfom metaplazie conjunctivă, Fig. 166
Limfom Hodgkin, celulă reticulară mare, Fig. 233
Limfom Hodgkin diferite celule Sternberg, Fig. 234—241
Limfom Hodgkin formă limfocitară, Fig. 242—246
Limfom Hodgkin formă mixtă, Fig. 247—250
Limfom Hodgkin fibroză pronunţată, Fig. 253
Limfom Hodgkin bazocit tinăr, Fig. 252
Limfom Hodgkin metaplazie mieloidă, Fig. 251
Limfosarcom limfoblastic, Fig. 186, 188
Limfosarcom limfocitar, Fig. 183—185
Limforeticulosarcom, Fig. 202
Reticulosarcom, celule reticulare, Fig. 189—192, 204
Reticulosarcom cu celule mici, Fig. 194
Reticulosarcom histiocitar, Fig. 197—200
Reticulosarcom cu celularitate mixtă, Fig. 195, 196
Reticulolimfosarcom, Fig. 203
Reticulosarcom slab diferenţiat, Fig. 193
Retotelsarcom, Fig. 201
Reticulo(leuco)sarcomatoză, Fig. 204—207
Reticulosarcom, noduli celulari, Fig. 208, 209
Reticulosarcom, celulă reticulară degenerată, Fig. 210
Reticulosarcom, celule macrofage, Fig. 211—212

TUMORI GANGLIONARE SECUNDARE (METASTAZE)

HISTOLOGIE

Histiocitoză sinusală moderată, Fig. 317
Histocitoză sinusală pronunţată, Fig. 318

Mastocite tinere, Fig. 321
Mastocite de tip matur, Fig. 322
Zonă paracorticală puțin evidentă, Fig. 319
Zonă paracorticală hipertrofiată, Fig. 320
Emboli tumorali în sinusul marginal, Fig. 262
Emboli tumorali în vasele pericapsulare, Fig. 272
Periadenită canceroasă, Fig. 271
Rețea de reticulină dispărută la nivelul metastazei, Fig. 264
Carcinom bronchopulmonar, Fig. 267
Limfoepiteliom rinofaringian, Fig. 269
Melanom malign, Fig. 265, 266

CITOLOGIE

Cancer bronchopulmonar, Fig. 280—287
Cancer buze, Fig. 310, 313
Cancer col uterin, Fig. 295—297
Cancer gastric, Fig. 291—293
Cancer hepatic, Fig. 294—295
Cancer limbă, Fig. 309—312
Cancer mamar, Fig. 288—290
Cancer melanom malign, Fig. 296—305
Cancer origine necunoscută, Fig. 316
Cancer ovar, Fig. 290—294
Cancer rinofaringe, Fig. 306—308; 311, 314—315
Cancer mitoze în diferite celule tumorale, Fig. 143, 186—187, 204—206, 308, 316, 335, 380, 410
Cancer substanță tigrată, Fig. 287, 290, 294, 295

FORMAȚIUNI CARE SE POT CONFUNDA CU GANGLIONII LIMFATICI

HISTOLOGIE

Chist branhial, Fig. 352
Feocromocitom, Fig. 358—359
Fibrom, Fig. 361
Fibrosarcom, Fig. 374
Liposarcom, Fig. 378
Neurinom, Fig. 362
Salivare, glande-adenolimfom, Fig. 338
Salivare, glande-carcinom, Fig. 340
Salivare, glande-parotidită autoimună Sjögren, Fig. 337
Salivare, glande — tumoră mixtă, Fig. 339
Sarcom fuzocelular, Fig. 370
Sarcom polimorf, Fig. 366
Tiroidă limfomatoasă Hashimoto, Fig. 325
Tiroidă ,adenocarcinom papilifer, Fig. 268
Tumoră disembrioplazică malignă, Fig. 379
Tumoră glomică, Fig. 360

CITOLOGIE

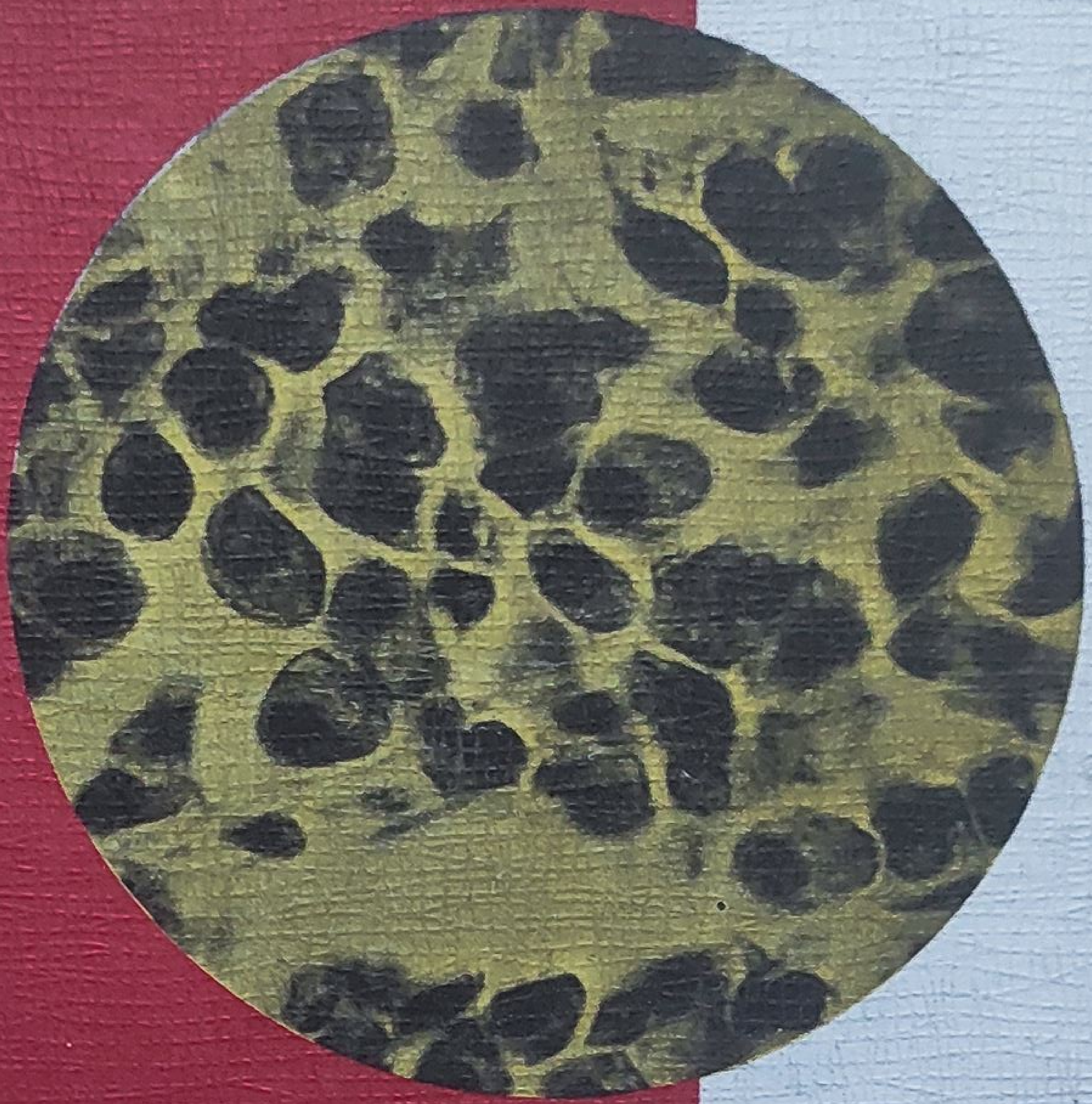
Angiosarcom, Fig. 377
Chist branhial — celule glandulare, Fig. 356, 357
Chist branhial — celule pavimentoase, Fig. 353—354
Fibrosarcom, Fig. 374, 375
Hernie — celule grăsoase, septuri conjunctive, Fig. 383
Lipom, Fig. 364, 365
Nevrom plexiform, Fig. 363
Salivare, glande — celule epiteliale glandulare, Fig. 342—344
Salivare, glande — celule spumoase, Fig. 341, 347
Salivare, glande — formațiuni acinoase, Fig. 345, 346
Salivare, glande — septuri conjunctive, îngroșate, Fig. 350, 351
Salivare, glande — substanță mucoidă, Fig. 348, 349
Sarcom fuzocelular, Fig. 370
Sarcom polimorf, Fig. 366—369
Teratom malign, Fig. 380—382
Tiroidă — celule epiteliale foliculare, Fig. 326, 327
Tiroidă — celule Hürtle și epiteliale foliculare, Fig. 328
Tiroidă — formațiuni acinoase, Fig. 330
Tiroidă — fragmente de foliculi, Fig. 329, 331
Tiroidă — cancer de tiroidă — fagocite, celule tumorale, Fig. 332—333
Tiroidă — cancer de tiroidă — diferite celule tumorale, Fig. 334—337

PLANȘE

Celule mari bazofile în limfadenita inflamatorie, Pl. I, II
Celule mari bazofile în leucemia limfatică cronică, Pl. IV
Celule mari bazofile în limfadenita sifilitică, Pl. V
Celule mari bazofile în boala Hodgkin, Pl. XLI—XLVII
Celule epiteloide în boala Hodgkin, Pl. XXXIV
Celule gigante în Nicolas-Favre, Pl. XVII
Celule plasmatice cu incluziuni în lupoeritematoviscerită, Pl. XXI
Conglomerate de diferite celule sub formă de noduli:
în boala Hodgkin, Pl. XXXIII
în limfadenita reactivă, Pl. VI
în limfom malign histiocitar, Pl. VII
Coroane de limfocite în boala Hodgkin, Pl. VIII, XXXII
Coroane de limfocite în leucemia limfatică cronică, Pl. IX
Culturi de limfocite stimulate cu PHA, Pl. X—XIV
Hodgkin, boala, celule Sternberg derivate din celule reticulare, Pl. XXXV—XL
Hodgkin, boala, celule mari derivate din limfocit transformat, Pl. XLI—XLVII
Leucemie limfatică cronică, celule grunjoase (grumelées), Pl. XXV
Leucemie limfatică cronică, reacție inflamatorie în ganglion, Pl. IV, IX, XXVI
Limfom malign slab diferențiat, fond albastru, Pl. III
Limfom malign histiocitar, Pl. XXXI
Limforeticuloză benignă de inoculare, Pl. XV, XVI
Lupoeritematoviscerită, plasmocite cu incluziuni, Pl. XXI

Leucemie granulocitară cronică, metaplazie mieloidă, Pl. XXVII—XXVIII
Melanom malign, Pl. L—LIII
Metaplazie conjunctivă, Pl. LV
Metastaze canceroase în ganglioni: cancer gastric, Pl. XLIX
Metastaze canceroase în ganglioni: cancer ovar, Pl. LIV
Metastaze canceroase în ganglioni: cancer prostată, Pl. XLVIII
Nicolas-Favre, Pl. XVII—XVIII
Niemann-Pick, Pl. XXII—XXIV
Tiroidă: cancer, Pl. LVI.
Toxoplasmoză, Pl. XIX—XX

EDITURA DACIA



In homine (glandulae) difficilius emergunt. Si tamen ex morbo universum glandularum genus turgeat, manifestiores reddantur, aucta ipsarum magnitudine...

La om (ganglionii) se văd mai greu. Dacă totuși din cauză de boală se tumefiază întreg sistemul ganglionar, devin mai evidenți, volumul lor crescînd...

Marcello Malpighi (1628—1694)

Lei 44